Aus der I. Universitätsfrauenklinik München
Vorstand: Prof. Dr. Eymer

Über Beziehungen zwischen dem reticulo-endothelialen System und Krebs

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin,

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Rolf Traut,
Emmendingen i. B.

1939

Druck: Handelsdruckerei C. Trute, Quakenbrück

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Referent: Prof. Dr. H. Dietel.
Tag der mündlichen Prüfung: 28. X. 1938.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Gliederung

Einleitung: Das reticulo-endotheliale System (R.E.S.) . 1

Ausführung:

I. Das R.E.S., in Sonderheit die Milz und ihre Beziehungen zum Abwehrssytem des Organismus 3

II. Der Einfluß des R.E.S. auf die Immunität gegenüber malignen Tumoren 11

III. Die histologischen Reaktionen als Ausdruck der Abwehrleistungen des R.E.S. 16

IV. Das okogene Gleichgewicht 20

V. Die Blockade des R.E.S. und ihre Folgeerscheinungen für die Transplantation arteigener wie artfremder Geschwülste, sowie der Einfluß auf die Disposition 22

VI. Die Röntgenbestrahlung und das R.E.S. 25

VII. Welche Proben und Untersuchungsmethoden erlauben einen Einblick in die Tätigkeit des R.E.S.? . . . 27

VIII. Das R.E.S. und die Drüsen mit innerer Sekretion . . 28

IX. Das R.E.S. im Stoffwechselgeschehen 31

Schluß: Das R.E.S. in der Therapie menschlicher Tumoren 33

Einleitung

Das reticulo-endotheliale System.

Das reticulo-endotheliale System (R.E.S.) hat auf dem Gebiete der experimentellen Forschung in den letzten Jahren eine sehr intensive Bearbeitung erfahren. Vor allem wird die Bedeutung dieses Apparates für die defensiven Vorgänge im Organismus immer mehr in den Vordergrund gestellt. Man entdeckte seine Beziehung zur Immunität und fand den entscheidenden Anteil dieses Apparates hinsichtlich der Bestimmung und Beeinflussung der Disposition. (Anfälligkeit für verschiedene Krankheiten). So war es kein Zufall, wenn zur Lösung des Carcinom-Problemes auch das R.E.S. herangezogen wurde. Ist doch eine Dekompensation dieses Systems — wie jetzt bewiesen werden konnte, sowohl mit dem Auftreten wie auch mit einem akuten Fortschreiten von malignen Tumoren in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Was versteht man denn nun unter dem R.E.S.? Man faßt unter diesem Begriff ein System von Zellen zusammen, die über den ganzen Körper verstreut zu finden sind. In einzelnen Organen sind sie zu größeren Verbänden vereinigt. Das Auffallendste und Gemeinsame dieses Zellgewebes, das mesenchymaler Herkunft ist, besteht in der Fähigkeit, in umfangreichem Maße zu phagozytieren. Aschoff und Landau haben dieses System verschiedenartigster Zellen zu einem einheitlichen Begriff zusammengefaßt. So gehören zum R.E.S. nicht nur die Retikulumzellen der Milzpulpa, des lymphatischen Gewebes und der Lymphknoten, die Uferzellen der Leberkapillaren, der Lymphsinus des Knochenmarks, der Nebennierenrinde und der Hypophyse, sondern auch im weiteren Sinne die Histiozyten, Splenocyten und die farbstoffspeichernden Monozyten. In der Hauptsache sind es aber die retikulären Bestandteile der Milz, Leber, Lymphknoten und des Knochenmarks. Die Wanderhistiozyten befähigen das System, im ganzen lebenden Organismus im entsprechenden Sinne einzugreifen. Voltarra rechnet auch die speichernden Zellen, die in den Gefäßwänden, besonders im Kapillarendothel, in der Basalmembran der Drüsen etc. liegen, zu dem R.E.S.

Weitere Forschungen haben aber inzwischen gezeigt, daß die dem R.E.S. zugrunde liegende histologisch-morphologische Syn-

these zu einer scharfen Abgrenzung nicht mehr genügt. So spricht Volterra von einem retikulo-histiozytären System, und nach Pfeffer sollte man besser von einem Speicherzellensystem für elektronegative Kolloide sprechen. Die neuesten Ergebnisse lassen R. Keller diesem Apparat auch den Namen „Anodenzellensystem" geben. Sind diese Zellen doch mit der charakteristischen gemeinsamen Haupteigenschaft augerüstet, Anodenpunkte im Organismus darzustellen, die das System dazu befähigen, elektronegativ geladene Teilchen in sich aufzunehmen und auszuflocken. Dies stimmt auch mit dem von Möllendorff definierten Begriff überein, daß Phagozytose in der Aufnahme und Flockung saurer Anodenteilchen bestehe. Am weitesten geht wohl die Begriffsbestimmung jener, die unter dem R.E.S. das gesamtaktive mesenchymale System zusammengefaßt wissen wollen.

Gerade durch die in letzter Zeit gemachten Erfahrungen konnte das R.E.S. in physiologischer wie auch in pathologischer Hinsicht erst richtig erkannt werden. So beteiligt es sich unter anderem bei der Blutbildung und Blutmauserung. Eine ausschlaggebende Rolle spielt es auch im Wasserhaushalt des Organismus, im Cholesterin und Eiweißstoffwechsel. Goldmann und andere Forscher haben mit ihren Untersuchungen die Tätigkeit der Speicherzellen in Beziehung zu der Fermentproduktion gebracht und Benda-Lundwell fanden schließlich die Auswirkungen der R.E.-Tätigkeit auf eine bestehende Schwangerschaft. Diese kurzen Angaben zeigen, wie vielseitig das retikuloendotheliale System ist und welch große Rolle es im Körperhaushalt spielt.

Ausführung

I. Das R.E. S. in Sonderheit die Milz und ihre Beziehungen zum Abwehrsystem des Organismus.

Die Frage nach einem etwa bestehenden Zusammenhang zwischen R.E.S. und Ca. geht wohl auf die Beobachtung zurück, daß in der Milz, dem Hauptvertreter des R.E.S., so gut wie nie Primärtumoren oder Metastasen zur Entwicklung kommen. Braunstein hat der großen Bedeutung wegen das Problem der Seltenheit von Milzmetastasen als ein biologisches bezeichnet. Nach der Ansicht von Lubarsch beruht diese Erscheinung auf einer besonderen Abwehrfähigkeit der Milz im Sinne einer Geschwulstimmunität. Die Tatsache aber einer solchen Immunität erklärt es uns, wenn trotz der häufig beobachteten Verschleppung und Ablagerung von Geschwulstzellen in der Milz dort keine Tumoren „angehen" und nur mikroskopische Metastasen entstehen. Landau vertritt die Auffassung, daß man es hier mit einer spezifischen Funktion der Milz-Retikulumzellen zu tun hat. Die oft angeführten anatomischen Verhältnisse, die ein Geschwulstwachstum verhindern könnten, sind hier auszuschließen. Vielmehr ist Chalatow der Meinung, daß es Fermente der Milz seien, welche diese verschleppten Tumorzellen unwirksam machen, oder, daß die Milz ein Antigen zu diesen Ca-Zellen darstellt, wie es Janusz vertritt. Selbst Jokochato, der mit Hilfe großer Christeller'scher Gefrierschnitte diese mikroskopisch „gehemmten" Tumormetastasen in der Milz entdeckt hat, kann nur mitteilen, daß die verschleppten Zellen an und für sich lebensfähig sind. Er kann sich aber nicht erklären, aus welchen Gründen es nicht zu größeren, makroskopisch sichtbaren Metastasen in der Milz kommt. Inzwischen ist auch er zu der Meinung gekommen, daß diese Tatsache auf einer immunisatorischen Tätigkeit des R.E.S. beruhe.

Als Erste konnten Uhlenhut, Seiffert die Vermutung aussprechen, daß an der Tumorabwehr das R.E.S. in ausschlaggebender Weise beteiligt sein muß, in vorderster Linie die Milz, als ein Hauptstützpunkt des R.E.S. Dies bestätigt schon Apolant (1), der beobachtet hat, daß bei entmilzten Mäusen ein besseres Tumorwachstum stattfindet. Wenn man aber die milzlosen Mäuse vor der Tumortransplantation mit Milzbrei gesunder Tiere vorbehandelt

hatte — wie dies auch Priebram, Biach und Oser in ihren Versuchen ausgeführt haben — dann gingen die Impftumoren im Vergleich zu den milzlosen Tieren viel schlechter an und konnten sich auch nur sehr langsam entwickeln. Nachdem diese Tatsachen einmal feststanden, verimpften Büngeler (2) und Brancati die Tumormassen zusammen mit einer Mischung verschiedener Organe gesunder Tiere; die Verimpfung von Ca-Milz und Ca-Thymus ging am schlechtesten an und hatte die stärksten Hemmungen aufzuweisen. Tibinça, der die gleichen Resultate erreichte, berichtet in diesem Zusammenhange von einer hyperplastischen Reaktion der Milz und einer Hyperplasie der Kupfer'schen Sternzellen bei den Versuchstieren. Wenn sich diese Hyperplasien besonders stark einstellten, dann war auch das Wachstum der übertragenen Tumoren entsprechend langsamer. Wurde aber die Verpflanzung des Tumors zusammen mit Milzgewebe von Ca-kachektischen Tieren vorgenommen, dann gingen im Vergleich zu oben mehr Tumoren an, und die histologischen Erscheinungen waren nicht so sehr ausgeprägt. Auf der andern Seite aber war das Wachstum der Tumoren um so beschleunigter. (Brüda, Pfeiffer, Apolant).

Die Milz mußte also ein Hauptbildungsort anti-canceröser Stoffe sein (Braunstein), weswegen auch die in die Milz verschleppten Ca-Zellen nicht zur Entwicklung kommen können (Lewin, Pribram, Oser, Weltmann, Biach). Diese anti-cancerösen Stoffe — Antikörper entstehen mitunter nach Vorbehandlung mit Carcinom-Suspensionen, die dann mit dem Antigen der Vorbehandlung in Reaktion treten und so zur Immunität führen. (Witebski).

Die Antikörper der Milz sind für das einzelne Tier spezifisch, denn es war gelungen, mittels Milzbrei, der von Ratten mit Tumoren stammte, (also Tumorzellen enthielt), wiederum Tumoren bei milzlosen Ratten zu erzeugen. Durch die Resorption des Milzbreies wurden die spezifischen Antikörper des Spendertieres zerstört und die Tumorzellen frei. Letztere konnten sich so ungehemmt zu Tumoren entwicklen (Braunstein, (3).

In der Verfolgung dieser Probleme hat obiger Autor folgende grundlegende Versuche angestellt: Gesunden Mäusen war intraperitoneal Blut verimpft worden, das von tumorbehafteten Mäusen stammte. Nach Ablauf einer Woche wurden den so behandelten Versuchstieren die Milzen exstirpiert und ein Preß-Saft daraus hergestellt. Mit Injektion dieser Organextrakte konnte bei anderen tumorkranken Tieren eine deutliche Hemmung des Geschwulstwachstums erzielt werden. Die gehemmten Tumoren zeigten Nekrose und Zerfall in ihren Zentren. In einer zweiten Versuchsreihe wurden aus Milz, Thymus und Knochenmark, die aktiv immunisierten Tieren entnommen waren, Extrakte hergestellt und

zusammen mit Tumorbrei verimpft. Das Ergebnis war 100%ig. Nicht ein einziger von diesen Impftumoren war zur Entwicklung gekommen. In einer dritten Versuchsreihe wurden obige Extrakte schon vor der Tumortransplantation verimpft. Auch hier war die Wirkung offensichtlich. Wenn Tumoren entstanden, entstanden sie erheblich verzögert und blieben im Vergleich zu den Kontrollen im Wachstum stark gehemmt. Wattermann (4) bestätigte diese Ergebnisse. Im Blutbild zeigten sich dabei folgende Eigentümlichkeiten: Nach 2 Stunden eine relative Leukozytose, nach 48 Stunden eine Lymphozytose und noch später auch eine Monocytose.

Das Ergebnis war bisher also folgendes: Milzgewebe immunisierter Tiere beeinflußt das Angehen wie auch das Wachstum von Impftumoren. Die Resultate beweisen, daß wir es in der Milz mit zwei verschiedenen anticancerösen Abwehrstoffen zu tun haben, erstens mit einer im normalen Milzgewebe vorhandenen Substanz, die das Haften und Weiterwachsen der Geschwülste verhindert; und zweitens mit einem spezifischen Antikörper, der sich in der Milz des von Carcinom befallenen Organismus bilden kann. Letzterer ist imstande, selbst eingedrungene Ca-Zellen zu vernichten. Die Seltenheit von Metastasen in der Milz wäre somit in einer lokalen Immunität zu erklären. Nach Braunstein sind dafür die Zellen des R.E.S. verantwortlich zu machen. Sie sind die Träger der Abwehrfunktionen des Organismus gegenüber malignen Tumoren (Apolant, Bullock, Johnsten, Fichera, Askanazy u. a.).

Einen großen Schritt weiter brachten uns die Forschungen und eindeutigen Ergebnisse Brüda's (5). Er untersuchte die hemmenden Einflüsse der Milz auf Tumorgewebskulturen. Das Ergebnis war ein viel schlechteres Wachstum des Tumorgewebes, wenn dieses zusammen mit Milzsubstanzen gezüchtet wurde. Umgekehrt war eine Beschleunigung im Wachstum der Gewebskulturen festzustellen, wenn man ihnen Blutplasma entmilzter Tiere beigegeben hatte. Um nun sicherzustellen, daß nicht nur die Milz, sondern auch das ganze R. E. S. an diesen Abwehrvorgängen beteiligt ist, nahm Brüda Plasma von Tieren, deren R.E.S. mit elektronegativen Kolloiden vorbehandelt = geschwächt worden war. Das Resultat war eindeutig. Die Tumorkulturen gediehen besser als im Plasma normaler Tiere. Lignac, Kreuzwendedich, v. Borne, konnten durch Speicherung mit Trypanblau die gleichen Ergebnisse erzielen. Auf die Methode der Speicherung wird noch im entsprechenden Abschnitt zurückzukommen sein.

Um Näheres über die hemmenden Substanzen selbst zu erfahren, wurden von Pfeiffer-Brüda (6) die Parabiose-Versuche zur Anwendung gebracht. Bei zwei in Parabiose lebenden Tiere wurden die Milzen entfernt und auf beide Tiere eine Tumortransplantation vorgenommen. Die Geschwülste gingen bei beiden Part-

nern gleich gut an. Ebenso war ein schnelleres Wachstum infolge Fehlens der Milzen zu beobachten gewesen. Wurde dagegen nur eines der Tiere entmilzt, dann ging der hemmende Schutz des nicht entmilzten Partners auf das andere Tiere über und das Wachstum der transplantierten Tumoren war bei beiden Partnern gleich stark gehemmt. Damit war einwandfrei bewiesen, daß die hemmenden Stoffe der Milz entstammen müssen. Der Zustand der Parabiose an sich, selbst wenn er monatelang ertragen wird, ruft in der Milzabwehrfähigkeit keine Veränderungen hervor. Transplantationstumoren gehen auf nichtentmilzten Parabiosetieren ebensogut oder schlecht an wie auf normalen, nicht in Parabiose lebenden Tieren. Dies beweist hinlänglich, daß das Zusammenleben mit einem zweiten milzlosen Tiere die Abwehrleistung der Milz nicht so sehr belastet oder schädigt, daß es bei der Impfung des milztragenden Tieres zu einem schnellen Angehen der Geschwulst käme. Da somit die Abwehrfähigkeit gegen die Geschwülste nur durch den Austausch von Körperflüssigkeit stattfinden kann, so beweist dies, daß von der Milz in die Blut- und Lymphbahnen ein Stoff abgegeben werden muß, der das Haften der Impfgeschwülste verhindert.

Schon im Anfang der Versuche war es aufgefallen (B r a u n s t e i n, B r ü d a, Z a c h e r l), daß die Tumorempfänglichkeit entmilzter Tiere nur eine gewisse Zeit anhält, — etwa 3 Wochen — um dann wieder zu verschwinden. War der Schutz etwa Ausdruck einer kompensatorischen Hypertrophie und damit gesteigerten Tätigkeit des Gesamt-R.E.S.? Sollten auch die außerhalb der Milz liegenden Zellen des R.E.S. in der Lage sein, auf das Geschwulstwachstum einen hemmenden Einfluß ausüben zu können, während eine Schädigung oder Ausschaltung des ganzen Systems eine Wachstumsförderung für die malignen Tumoren nach sich zieht? Um dies nachzuprüfen, hatte B r ü d a seine Versuchstiere entmilzt. Erfahrungsgemäß mußte dann nach einer gewissen Zeit die eingetretene Empfangsbereitschaft durch eine ausgleichende gesteigerte Tätigkeit des übrigen R.E.S. wieder aufgehoben sein. Man brauchte also nur diese Zeit abzuwarten, durch Speicherung das R.E.S. zu schädigen, um so abermals eine Empfangsbereitschaft für Tumoren zu erhalten. In der Tat entsprachen diesen theoretischen Überlegungen die Ergebnisse sinngemäß angestellter Versuche: Das ganze R.E.S. ist in der Lage, selbständiger Träger der Abwehrleistungen zu sein. Milz- und Speicherzellen haben eine wichtige gemeinsame Funktion, deren Grundlage die R.E.-Zellen sind. Sie sind für die Versuchsergebnisse verantwortlich zu machen.

Damit steht nun Folgendes fest: Die Milz kann vermöge ihres Anteiles an Speicherzellen eine Tumorabwehrreaktion hervorbringen, wobei es sich um einen chemisch wirksamen Stoff handelt, der

ins Blut abgeschieden wird. Die Milz erscheint uns als eine innersekretorische Drüse. Nach ihrer Ausschaltung tritt eine stellvertretende Mehrleistung des übrigen R.E.S. ein, die den Milzverlust und die damit verbundene Einbuße an Abwehrkräften nach etwa 3 Wochen wieder kompensiert. Mit Hilfe von elektronegativen, an sich sonst unschädlichen Stoffen, kann man durch entsprechende Blockierung und damit Schädigung des Speicherzellensystem (R.E.S.), die eingetretene Kompensation wieder aufheben. Milz wie Gesamt-R.E.S. sind in der Lage, den gleichen Hemmstoff zu bilden. Pfeiffer nennt ihn Mesenchymin.

Noch deutlicher wird der große Einfluß der Milz und damit des R.E.S. durch die Versuche Brüda's (7), dem es als ersten gelang, auf entmilzte Ratten Mäusetumoren erfolgreich zu transplantieren. Die Voraussetzung für ein Gelingen der Versuche war aber immer, daß den Tieren vor der Überpflanzung artfremden Tumormaterials die Milz entfernt wurde. Die einmal entstandenen artfremden Geschwülste bildeten sich nicht mehr zurück. Aus der Versuchs-Statistik werden 80 bis 90 % positive Ergebnisse gemeldet. Geschah die Überimpfung jedoch erst 3—4 Wochen statt 1—2 Wochen nach der Milzexstirpation, dann waren die Resultate alle wieder negativ im Sinne Ehrlich's, der von einer atreptischen Immunität spricht. Das übrige R.E.S. war nach dieser Zeit (2—4 Wochen) kompensatorisch eingesprungen, weshalb die Artspezifität nicht mehr durchbrochen werden konnte. Wie die Heterotransplantation, so gelang auch die Gewebezüchtung, wenn die gleichen Versuchsbedingungen eingehalten wurden. Um sich dieses überraschende Ergebnis auch nach der anderen Seite zu sichern, speicherte Brüda seine Versuchstiere mit elektronegativen Kolloiden, z. B. mit Trypanblau, Isaminblau, Carmin und Tusche. Wurden solche Stoffe in umfangreichem Maße zugeführt, dann entwickelten sich die übertragenen artfremden Tumoren in der gleichen Weise wie bei den entmilzten Ratten. Verabreichte man aber nur Reizdosen, also nur kleine Mengen an elektronegativen Kolloiden, dann war nirgends ein Angehen von heterologen Tumoren zu sehen. Auch diese Ergebnisse fanden wieder ihre Bestätigung bei Versuchen mit Gewebskulturen: Ein gesteigertes Wachstum der Mäusekulturen im Rattenplasma, wenn dies von Ratten mit blockiertem R.E.S. stammte. Im Plasma von Tieren dagegen, die nur Reizdosen erhalten hatten, war ein Zurückbleiben der Gewebskulturen zu beobachten gewesen. Schon hier tritt die wichtige Frage der Dosierung zutage. Eine Reizung des R.E.S. wirkte hemmend auf das Blastomwachstum, während eine genügend hohe Stapelung, wobei es zu einer Lähmung oder Schädigung des R.E.S. kommt, eine Förderung des Wachstums der Tumoren, vor allem auch, wenn sie heterologer Art sind, zur Folge hat.

Wenn die oben erwähnten Versuche über das Einspringen des R.E.S. bei Milzverlust zurecht bestehen, dann mußte es sich gerade hier erweisen. Folgende Versuchsanordnungen wurden getroffen: Da entmilzte Ratten etwa 3 Wochen lang für Tumoren besonders empfänglich sind, hat man solche Tiere erst nach zehn Wochen mit kolloidaler Tusche nach Pfeiffer bis zur völligen Lähmung des R.E.S. gespeichert; also zu einem Zeitpunkt, da das R.E.S. sich den veränderten Verhältnissen angepaßt haben mußte. Tatsächlich gingen die artfremden Tumoren in 100 % an, da Milz und R.E.S. eben vollkommen ausgeschaltet worden waren. Im Stadium der Kompensation aber war ohne Tusche-Injektion eine Heterotransplantation von Tumoren nicht möglich gewesen. Anstelle von kolloidaler Tusche kann man auch die Röntgenstrahlen verwenden, wobei wieder ein Unterschied zwischen Reiz- und Lähmungsdosen zu machen ist.

Zusammenfassend betrachtet, steht damit also Folgendes fest:

1. Nach Ausfall der hemmenden Wirkung der Milz gelingt zu geeignetem Zeitpunkt auch ein Übertragen von artfremden malignen Geschwülsten.
2. Das R.E.S. besitzt die gleiche schützende Funktion wie die Milz. Nach seiner Ausschaltung mittels Stapelung von Elektro-Kolloiden ist ebenfalls ein Angehen artfremder Impfgeschwülste zu erreichen.
3. Die Stapelung (Blockierung des R.E.S.) kann durch Röntgenstrahlen ersetzt werden.
4. Plasmaversuche mit Gewebskulturen bestätigen die in vivo gewonnenen Ergebnisse.
5. Durch zeitweises Niederhalten der Tumorabwehr gelingt es, Spontangeschwülste der Maus und Ratte, welche auf intakte Tiere der gleichen Art übertragen nicht angehen, dauernd weiter zu züchten.
6. Die Hemmung des Blastomwachstums ist einer echten, inneren Abscheidung eines spez. Stoffes zu verdanken, dessen Lieferanten Milz bzw. das R.E.S. sind.

Eine Anwendung dieser Tatsachen bilden die Milztransplantationsverfahren nach Theilhaber und Tinozzi (8). Letzterer hat bei homoioplastischen Transplantationen der Milz in die Bauchhöhle zusammen mit Jensensarkom und Flexner-Joblings Adeno Ca folgendes festgestellt: Schrumpfungen der Tumoren mit Nekrotisierung der Umgebung und nachfolgender Vernarbung. Erfolgten jedoch die Milztransplantationen auf Tiere, die schon mit Tumoren behaftet waren, so konnte man zunächst ein etwas beschleunigtes Wachstum der Tumoren feststellen. Bald je-

doch begannen auch hier Schrumpfungsprozesse im Tumorgewebe, bei denen als Restzustände wie oben nur Narben übrig blieben. War das R.E.S. blockiert und die Milz entfernt worden, dann hatte eine Milz-Transplantation auf die Tumoren keinen hemmenden Einfluß mehr. Eine heteroplastische, intraabdominale Milztransplantation bei Tieren mit den verschiedenartigsten Tumoren hatte ähnlichen Erfolg. Wenn jedoch die Tumoren zu beachtlicher Größe herangewachsen waren, beschleunigte sich zunächst das Wachstum unter dem Einfluß der Milztransplantation. Ebenso verschlechterte sich das Allgemeinbefinden. Allmählich zeigten sich aber im Verlauf der zweiten und dritten Woche Hämorrhagien, Infiltrationen lymphozytärer Art mit Fibroblasten in der Peripherie. Das Wachstum wurde im Verlauf dieser Reaktion des aktiven Mesenchyms gehemmt. Zu einer Rückbildung der Tumoren konnte es jedoch nicht mehr kommen, weil das R.E.S. zu erschöpft gewesen war. Nach einer gewissen Zeit des Wachstumsstillstandes trat wieder Verschlimmerung ein: Die Tumoren nahmen an Umfang zu, die Tiere wurden kachektisch und gingen zugrunde. Metastasen waren nicht aufgetreten, und bei all diesen Tieren war die Lebensdauer gegenüber den Kontrollen um das Doppelte verlängert.

Durch die Transplantation von Milzgewebe wird zunächst eine Hypersplenie hervorgerufen. Die Intensität, wie auch die Dauer der hervorgerufenen Erscheinungen sind viel stärker und länger als nach Injektionen von Milzsubstanz. Die roten Blutkörperchen sind vermehrt, das Hämoglobin erhöht, die Erythrozytenresistenz herabgesetzt. Meistens sind die Leukozyten und Lymphozyten vermehrt. Milz und Leber haben an Volumen zugenommen. Im histologischen Schnitt dieser Organe zeigten sich die Elemente des R.E.S. an Zahl und Aktivität verstärkt. Wenn aber die Milztransplantation erst nach vorheriger Blockade des R.E.S. ausgeführt worden war, dann blieb ein Erfolg aus. Man sah keine Neigung zu Stillstand oder gar Rückgang der Tumoren. Es stellten sich sogar Metastasen ein. Im histologischen Bild bemerkte man enorme Proliferationen der Tumorzellen mit viel atypischen Mitosen. Junge Gefäße mit Embryonalwandtypus tauchten auf. Durch die Blockade war das R.E.S. ausgeschaltet worden, weswegen auch die Transplantation von Milzgewebe keinerlei Reaktionen an dem R.E.S. hervorrufen konnte. Die transplantierte Milz blieb lange Zeit erhalten; aber eine günstige Wirkung konnte sie infolge Unbeeinflußbarkeit des R.E.S. nicht auslösen.

Unter normalen Verhältnissen stellt die homoioplastische, wie heteroplastische Milzverpflanzung eine Anregung für das R.E.S. dar, welche durch den langsamen Zerfall der Milzelemente, durch das Freiwerden der schon natürlicher Weise in der Milz vorhandenen spezifischen Abwehrstoffe bewirkt wird. Wird ein zu großes

Organquantum verpflanzt, dann befinden sich die Neoplasmen schon nach 5 Tagen in Nekrose. Diese rapide Einwirkung auf die Tumoren kann man sich nur dadurch erklären, daß schon mit der transplantierten Milz Stoffe antiplastischer Wirkung in großer Menge verpflanzt werden. Die Resorption des Milzgewebes selbst aber übt einen Reiz auf all jene Elemente aus, die im Organismus mit der Bildung von Abwehrkräften im Zusammenhang stehen. Montpellier, Assan (9) halten die Abwehrstoffe für spezifische Antikörper.

Theilhaber (10), der als Erster Milztransplantationen bei Ca-Kranken unternahm, steht auf dem Standpunkt, daß die lymphozytären, blutbildenden Organe Abwehrkräfte gegen maligne Tumoren besitzen und daß deshalb auch die Milztransplantationen Aussicht auf klinische Erfolge böten. Er empfiehlt aus diesen Gründen bei inoperablen Ca des Menschen Transplantationen von Teilchen aus Kaninchen-, Kälber- oder Hundemilzen unter die Bauchhaut vorzunehmen. Drei Stadien sind nach solchen Überpflanzungen deutlich zu erkennen. Im Anfang während der ersten zwei Wochen erfolgt zunächst eine stärkere Tumorentwicklung, verbunden mit einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Dies beruht auf der schädlichen Einwirkung körperfremder, bei der Resorption der eingepflanzten Milz frei werdender Substanzen, welche einen Teil der im Körper vorhandenen Abwehrstoffe binden. Im zweiten Stadium wird ein gewisser erreichter Zustand beibehalten: Wachstumspotential und Abwehrkraft halten sich auf die Dauer von wenigen Tagen die Wage. Im dritten Stadium nehmen die Abwehrkräfte wieder zu. Die Widerstandskräfte des Tumors werden gebrochen. Er wird weich und nekrotisch. In seiner Peripherie zeigen sich phagozytierende Zellelemente.

Transplantiert man nun die Milz mit ihren sämtlichen Hüllen, dann tritt in den allermeisten Fällen das Gegenteil der erhofften Wirkung ein: das Wachstum der Tumoren wird beschleunigt. Die Hüllen bedeuten für den kranken Organismus eine noch größere Resorptionsarbeit und damit Belastung wie es ohnehin schon bei einer normalen Milztransplantation der Fall ist. Durch die allzugroße Belastung aber wird das R.E.S. oft vollends gelähmt. Die zu spät einsetzende Milzwirkung kann sich daher nur in schwachem Maße auswirken. Aufgrund gleicher Überlegungen hat Fischer-Wasels (11) nur Milzpreßsäfte oder Extrakte aus dem R.E.S. bei Ca-kranken Menschen gegeben und erreichte damit eine auffallende Wachstumshemmung der Tumoren. Kleinere Geschwülste wurden sogar zum Verschwinden gebracht. Immer war, besonders in den letzteren Fällen, unter der Einwirkung dieser Therapie Milzvergrößerung als Ausdruck erhöhter R.E.-Tätigkeit festzustellen gewesen. Auf die gleiche Weise hat Zacherl (12) mit Milzextrakten

Ca-Kranke behandeln können. Dabei stellte er fest, daß die carcinolytische Fähigkeit des Blutserums immer dann besonders hoch anstieg, wenn die Therapie von gutem Erfolg begleitet war.

Über die Beziehungen, die zwischen Milz und Tumorstoffwechsel bestehen, haben uns Versuche Büngelers (13) aufgeklärt. Er brachte Ca-Schnitte mit Milzextrakten gesunder, wie Ca-kranker Tiere zusammen. Im Prinzip ergab sich unter der Milzwirkung bei den Tumorgeweben eine Steigerung der Atmung und Herabsetzung der Glykolyse, die erheblich über das Ausmaß einer solchen durch Änderung der pH bedingten Wirkung hinausging. War das Verhältnis von Atmung zur Glykolyse 1 : 5, dann wurde es unter Wirkung von Milzextrakten 2 : 1, d. h. die Glykolyse konnte um 80 % vermindert und damit eine völlige Umstellung des Stoffwechsels der Ca-Schnitte erreicht werden. Ähnliche Einflüsse wiesen auch Extrakte aus Thymus, Lymphdrüsen, Lunge, Herz und Hoden auf. Allerdings war die Wirkung der Milzauszüge 2—3mal stärker als jene aus Lymphdrüsen und sogar 5—10mal mehr als die der Extrakte aus Lunge, Thymus und Hoden. Mit diesen Versuchen ist bewiesen, daß der von Warburg beschriebene Gärungsstoffwechsel maligner Tumoren durch Milzextrakte herabgesetzt werden kann. Hierauf wird zum Teil die wachstumshemmende Wirkung der Milz bezogen werden können. Nach Büngeler ist der in der beschriebenen Richtung wirkende Bestandteil der Milz wasserlöslich, dyalisierbar und wärmestabil. Der Stoff ist nicht an Eiweiße oder Lipoide gebunden. Entsprechend der zugesetzten Extraktmenge stieg auch die Beeinflussung des Tumorstoffwechsels.

II. Der Einfluß des R.E.S. auf die Immunität gegenüber malignen Tumoren.

Milz und Ca-Zellen lassen sich in ihren Beziehungen mit dem Verhältnis von Milz zu bakteriellen Infektionen vergleichen. Damit soll gesagt sein, daß die Milz sich bei den Vorgängen der Abwehr und Immunkörperbildung in Zeiten einer Infektion ähnlich verhält wie in Zeiten eines Tumorwachstums. Die Milz ist in beiden Fällen die Hauptbildungsstätte der Abwehrkörper. So hat z. B. Sudakewitsch bei milzlosen Tieren Kulturen von Spirochäta Obermeyeri verimpft. Im Gegensatz zu normalen Tieren gingen die entmilzten infolge Versagens der Abwehr zugrunde. Ähnliche Versuche mit anderen Bakterien hatten immer die gleichen Resultate. Auf der anderen Seite haben wir gesehen, daß bei milzexstirpierten Tieren ein besseres Angehen, ein schnelleres Wachstum von Tumoren zu beobachten war. Ja, es war unter diesen Voraussetzungen sogar eine Heterotransplantation gelungen. Wie die Bakterien also vermögen auch andere körperfremde oder feindliche Elemente wie z. B. Ca-Zellen, eine Antikörperbildung

hervorzurufen, die nach ihrer Entstehung und Wirkung den Haemolysinen entspricht (Metschnikoff, Dungern (14)).

Braunstein betrachtet die Ca-Zelle als einen Parasiten, der eine biologisch veränderte Epithelzelle im erkrankten Organismus darstellt. Sie ist in der Lage, die Bildung spezifischer Antikörper hervorzurufen. Ebenso ist es wie bei den Bakterien durch Tierpassagen möglich, eine Virulenzsteigerung der Ca-Zellen herbeizuführen. Von Leyden vergleicht die Wirkung bösartiger Tumoren mit derjenigen von Infektionen. Bei beiden findet ein hochgradiger Eiweißzerfall statt. Dieser makroskopische Zusammenhang ist auch histologisch nachgewiesen: Abwehr von Infektionsprozessen, wie Nichtangehen von Impftumoren hinterlassen die gleichen Veränderungen am reticulohistiozytären Apparat. Lumsden (15), Hirszfeld (16) und Fuchs (17) wollen die Darstellung von tumorspezifischen Antikörpern ermöglicht haben. Auch Braunstein (18) berichtet von spezifischen Antikörpern gegenüber malignen Tumoren.

Wie oben schon erwähnt, war eine vergrößerte Milz in den verschiedenen Tumorstadien das Zeichen erhöhter Abwehrtätigkeit, die sich manchmal bis zur Immunität steigern konnte. Wurde bei derartigen Tieren die Milz entnommen, dann trat ein Verlust der erworbenen Immunität ein (Büngeler, Apolant, Brancati, Roffo). So ist es verständlich, wenn Henschen (Basel) zu der These kommt: das Auftreten der Ca-Bereitschaft führt über eine Verschlechterung der Milzfunktion. Aber nicht nur der Milz, sondern auch dem übrigen R.E.S. kommt eine Antikörperbildung zu. Konnte man doch durch eine allgemeine Röntgenbestrahlung, die bis zur Leukopenie geführt hatte, und damit einer Schädigung des R.E.S. gleichkam, eine künstlich erzeugte Immunität beseitigen und mit Extrakten, die aus dem ganzen R.E.S. stammten, eine eindeutig hemmende Wirkung hinsichtlich des Wachstums wie des Angehens der Tumoren erzielen. (Braunstein).

Ein sehr guter und auffallender Beweis, daß es gerade das R.E.S. ist, welches für die Bildung von Ca-Antikörpern in Frage kommt, sind Beobachtungen und die aus diesen entwickelten Versuche Braunsteins (19). Es war schon lange aufgefallen, daß in südlichen Ländern das Ca überraschend seltener vorkommt als bei nördlicher lebenden Völkern. Am auffälligsten ist aber die Krebsseltenheit in Ländern mit häufigem Malariavorkommen. So kommen z. B. auf 1 Ca in Serbien 15 Ca in Dänemark, Braunstein führt diesen Umstand nichtzuletzt auf die Aktivierung des R.E.S., infolge durchgemachter Malariaerkrankungen zurück. Gerade bei der Malaria-Infektion ist eine außerordentliche Milzschwellung charakteristisch, als Ausdruck der Abwehr, der Immunkörperbildung. Die Malariamilz ist gekennzeichnet durch eine starke Vermehrung der Milzpulpa und der retikulären Elemente, also einer

Hypertrophie, einer Hyperplasie des Parenchyms. Im Knochenmark sind die einkernigen Phagozyten vermehrt. Die Kupferschen Sternzellen der Leber befinden sich in einem Stadium der Proliferation. Im Blut sind die neutrophilen Zellen vermindert, die Monozyten vermehrt. Dies alles sind Zeichen einer lebhaften Reaktion der R.E.S. Braunstein benützte diese Tatsachen, indem er eine Malariainfektion als unspezifische Therapie zur Bekämpfung von menschlichem Ca angewandt hat. 6 menschliche Ca-Fälle — sämtliche inoperabel — wurden mit Malaria behandelt. Schon vor dem ersten Anfall war bereits eine Milzschwellung eingetreten. Diese ist als spezifische Reaktion mit Bildung spezif. Antikörper aufzufassen, denn zur gleichen Zeit zeigten sich auch in den Tumoren die ersten Reaktionen. Diese bestanden in Hyperämie, Schwellung und starkem Zerfall des Tumorgewebes. Die Geschwülste selbst begannen zu schmerzen und wurden, allerdings nur vorübergehend, kleiner. In der Folgezeit war der Organismus nicht mehr in der Lage, ausreichende Abwehrstoffe aus seinem R.E.S. zu produzieren. Die Tumor-Toxine hatten das Speicherzellensystem zu stark geschädigt, wodurch auf die Dauer eine Malariainfektion für den Organismus nur noch mehr belastend sein konnte. Die Folge war unter diesen Umständen ein zunehmendes Wachstum der Tumoren. Von Erfolg wäre eine solche Malariabehandlung nur in der Zeit des Initialstadiums. Löffler bringt das Verschwinden der Malaria aus den mitteleuropäischen Ländern in ursächlichen Zusammenhang mit dem Häufigerwerden des Ca.

In dieser Hinsicht erscheinen uns weiterhin die Feststellungen von Rosenmüller und Giesker bemerkenswert. Sie fanden in 94 % bei Südeuropäern akzessorische Milzen, während bei uns auf 400 Obduktionen nur eine mit Nebenmilz kommt. Letztere sind Folgen der Abwehr gegen Malaria, wodurch gleichzeitig eine höhere unspezifische Immunitätslage auch gegenüber dem Ca. besteht.

Wenn auch Sachs (20), Hirszfeld spezifische Antikörper gegen bestimmte Teile der Ca-Zelle gefunden haben, und wenn es Lumsden sogar gelungen ist, die Entstehung eines spezifischen Anti-Ca-Körpers bei passiver, homologer Immunisierung nachzuweisen, so sind nach Caspari die Abwehrvorgänge des Organismus im wesentlichen doch von unspezifischer Natur. Schon Ehrlich erreichte eine Panimmunität durch Verimpfung von einfachem Tumormaterial, während Bashford mit Blut, Schöne mit Embryomaterial Immunitätsreaktionen erhielten. Bride, Apolant, Braunstein, hatten Erfolg mit Milzgewebe. Unspezifische Immunitätsreaktionen waren ferner zu erreichen durch parenterale Eiweißzufuhr, durch Gewebsaufschwemmungen, wie auch durch Behandlung mit unwirksam gemachtem Tumormaterial

und Tumorautolysaten; Yatren, Hitze, Radium, Röntgenstrahlen und arteigenes, lebendes Gewebe hatten den gleichen Erfolg. Der größte Ausschlag war jedoch zu erzielen, wenn im Organismus selbst lebendes Zellmaterial zugrunde ging.

Nach Virchow sind die Zellen bösartiger Tumoren kurzlebig, was sich vor allem in dem frühzeitigen Auftreten von Nekrosen zeigt. Dadurch löst der pathologische Prozeß an und für sich schon Gegenreaktionen immunisierender Art im Organismus aus. Nach Blumenthal, Caspari und Sachs macht jeder Mensch häufiger „bösartige Geschwülste" durch, wobei es in der Hauptsache allerdings darauf ankommt, daß der Körper bzw. sein R.E.S. auf die Reize der Tumornekrose hin entsprechend starke Abwehrmaßnahmen aufzubringen in der Lage ist. Caspari (21) bezeichnet (in Anlehnung an Freund und Haberland) die Stoffe, die beim Zerfall solcher Tumorzellen frei werden, als Nekrohormone. Sie entstehen nicht nur beim Tumorzerfall, sondern auch schon intrazellulär und sind für die Tätigkeit des R.ES. von größter Wichtigkeit. Ihre Wirkung auf das R.E.S. ist abhängig von der Menge und zwar im Sinne des Arndt-Schultz'schen Gesetzes: kleine Dosen reizen, größere lähmen und Überdosen zerstören. Maygava vertritt die Ansicht, daß die Wirkungsart der Nekrohormone beim Ca nicht einen spez. Fall darstellt, sondern einem allgemeinen biologischen Gesetz entspricht. So geschieht die Regulierung der Funktionen im Sinne einer Autoregulation und zwar durch die von ihm als Authormone bezeichneten Stoffe. Bei Ca müßte nach Caspari das Arndt-Schultz'sche Gesetz dahin ergänzt werden ,daß fortgesetzte Reizung mit kleinen Mengen schließlich auch zu einer Lähmung des Erfolgsorganes (R.E.S.) führt. Nicht selten ist es aber, daß im Stadium derartig erfolgter Lähmungen überkompensierte Leistungen noch möglich sind, wenn bei derartigen Fällen überdosierte, in normalen Fällen stark lähmende Mengen von Nekrohorminen zur Therapie verwandt werden. Bei diesen unspezif. Vorgängen gibt es auch noch eine spezifische Komponente, die abhängig ist von der Art und dem Charakter der Zellen, die in Zerfall geraten. Es ist nicht gleich, ob Tumor oder z. B. Leberzellen zerfallen (v. Gaza, Miyagawa). Man hat in dieser Richtung experimentell festgestellt, daß sich eine Resistenzsteigerung gegen das Wachstum bösartiger Tumoren am besten erzielen läßt, wenn entweder die Nekrohormone der Tumoren oder aber die der Organe des R.E.S. selbst zur Wirkung gelangen. Erreicht wird dies am besten, indem man durch unspezifische Reize einen erhöhten Zerfall der Geschwulst herbeiführt; oder aber die spezifischen Komponenten dem Vorgange der unspezifischen Resistenzsteigerung gegen die Tumoren vorzieht, indem man Nekrohormone des R.E.S. selbst zur Wirkung gelangen läßt. Dies würde den natürlichen Vorgängen im

Abwehrmechanismus eines Organismus entsprechen. Bösartige Zellen z. B. zerfallen bald, ein Vorgang, der gerade bei den Transplantationtumoren besonders stark ausgeprägt erscheint. Nur wenige Tumorzellen wachsen an. Die meisten zerfallen, wodurch die ganze Masse ihrer Abbauprodukte zur Resorption gelangt. Die Transplantation löst damit selbst schon eine ausgedehnte Abwehrreaktion aus, (Brancati, Borghi, Calo), wodurch die Tatsache erklärt ist, daß erst nach einer maximalen Milieubeanspruchung durch gehäufte Tierpassagen die Transplantationstumoren den Abwehrreaktionen des R.E.S. trotzen können. Auf der anderen Seite aber ist es nur allzugut verständlich, wenn in der menschlichen Therapie nicht die gleich guten Ergebnisse erzielt werden können wie im Tierexperiment. Caspari's (21) Experimente seien der Wichtigkeit wegen kurz angeführt. Theoretisch gesehen, waren zwei Möglichkeiten gegeben: Entweder stärkste Anfachung der Abwehr vor der Tumortransplantation, die dann gegen die virulentesten Tumorstämme wirksam wäre, oder es mußte die Wirkung der Nekrohormone bei schon bestehenden Geschwülsten überprüft werden. In einer ersten Versuchsreihe wurden nach Transplantation des Neoplasmas (Ehrlich-Ca) Milzextrakte in Intervallen von 1—2 Tagen gegeben. Die Extraktbehandlung war 4 Tage nach der Transplantation begonnen worden. Es wurde ein deutlich retrahiertes Wachstum der Tumoren gegenüber den Kontrollen erzielt. Die zweite Versuchsreihe ergab bei Adeno-Ca unter den gleichen Bedingungen dieselben Versuchsergebnisse. Die Tumoren blieben in ihrem Wachstum bestehen, schrumpften und wurden z. T. nekrotisch. Hier sei schon erwähnt, daß Fichera mit dieser Methode beachtliche Erfolge bei menschlichen Tumoren erzielen konnte. Der dritten Versuchsreihe Caspari's lag die Beobachtung zugrunde, daß die Nekrohormone am günstigsten wirken, wenn sie im Organismus selbst entstehen. Erreicht wurde dies durch Scarifikation und Brennen der Milz. In allen drei Versuchsgruppen dieser Abteilung zeigte sich jedoch Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit in den Geschwülsten. Erhöht war nur die mittlere Lebensdauer. Dieser Mißerfolg wird von Caspari damit erklärt, daß die Reize überdosiert waren und die Milz zu weitgehend zerstört worden sei. In einer vierten Versuchsreihe wurde die Milz unterbunden. Man erreichte damit eine allmähliche Resorption der Milz und ein entsprechendes Freiwerden von Nekrohormonen, im Gegensatz zu den Versuchen mit der Scarifikation, wo eine plötzliche Überschwemmung des Blutes mit Nekrohormonen stattfindet. Der Erfolg war überraschend: Herabsetzung des Tumorwachstums, Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit, Nekrose und Verschwielung bis zum Verschwinden des Tumors. Die Zahl der absolut immunen Tiere war stark angestiegen, wiederum im Gegensatz zu der dritten Versuchsreihe.

Selbst 14 Tage nach einer Tumortransplantation — die Tumoren hatten schon außerordentlich große Dimensionen erreicht — ergab die Milzunterbindung eine Herabsetzung in der Wachstumsgeschwindigkeit, die statistisch erfaßt, den doppelten Fehler übertraf. Mit diesen Resultaten war die Versuchsanordnung der Milzunterbindung beachtenswert günstig, hatte man doch auch bei strahlenrefraktären Tumoren eine günstige Wirkung nach Milzunterbindung beobachtet. Histologisch hatte man in der Leber bei den milzunterbundenen Tieren starke histiozytäre Reaktion festgestellt. Auch in den Nieren, Lunge und Nebennieren waren histiozytäre Herdbildungen nachzuweisen gewesen. Serafini (22) berichtet von einem Fall aus der menschlichen Therapie. Es handelte sich um ein Pankreas-Ca. Durch Milzunterbindung war der Patient vollständig geheilt worden.

III. Die histologischen Reaktionen als Ausdruck der Abwehrleistungen des R.E.S.

Wenn es irgendwie möglich war, die Tätigkeit des R.E.S. genau zu beobachten und zu verfolgen, dann mußte dies vor allem mit der histologischen Methode möglich sein. Einer der ersten auf diesem Gebiet war Brancati (23), dem nach Tumortransplantation eine heftige Reaktion im R.E.S. aufgefallen war. Dann waren es vor allem Borghi (24), Erdmann, Volterra (25), die uns mit ihren Arbeiten einen Einblick in die Beziehungen zwischen histologischer R.E.-Reaktionen und auftretender Immunität verschafften.

Bei diesen histologischen Reaktionen im R.E.S. handelte es sich vornehmlich um perivasculäre und zelluläre Herde in Milz, Leber, Niere, Lunge, Herz und Hirn. Die Herde bestehen in der Hauptsache aus mesenchymalen Zellen nach Art einer histiozytären und lymphoiden Infiltration. Zwischen dem Vorhandensein und der Ausdehnung dieser Reaktionsherde und dem Grade der Immunität sind innige Zusammenhänge. So fand Volterra Folgendes: Waren die Impftumoren nach einer Zeit des Wachstums spontan verschwunden und war eine erneute Impfung mit Tumormaterial erfolglos, dann bestand damit bei diesen Tieren eine absolute Immunität. Histologisch spiegelte sich dies in den histiozytären Herdreaktionen der R.E.-Organe wieder. War jedoch bei den Tieren nur eine relative Immunität vorhanden, dann zeigten sich die Herdbildungen auch nur in bescheidenerem Maße. Bei solchen Tieren waren die Tumoren wohl angegangen, ihr Wachstum aber war spärlich. Ganz anders verhielten sich demgegenüber jene Tiere, deren Tumoren große Wachstumsgeschwindigkeit zeigten. Es waren keinerlei histiozytäre Herdreaktionen vorhanden, das R.E.S. war

nicht mehr dazu in der Lage gewesen. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden auch die Verhältnisse bei den Teer-Tumoren einer Prüfung unterzogen. Durch Teerpinselung können örtliche Ca entstehen. Dies geschieht aber nicht ohne Veränderungen im Immunitätszustand. Je nach der Dosierung (Zahl und Art der Teerpinselungen) und je nach der Reaktionsbereitschaft des R.E.S. wird eine Steigerung der Abwehrkräfte oder eine Lähmung des Immunkörperapparates erreicht. Bei manchen Tieren entsteht auf diese Weise eine absolute Immunität, d. h. sie bleiben ohne Teer-Tumoren. So ist es bei diesen Tieren z. B. unmöglich, Tumoren nachträglich durch Transplantation zum Angehen zu bringen. Untersuchte man das Zellbild dieser immun gewordenen Tiere, dann sah man besonders große Herdreaktionen in der Leber und Milz. Auffallend waren die Histiozyten, die sich in granulo-pektischer Tätigkeit befanden. Bei anderen Tieren wiederum bemerkte man in erster Linie eine ausgeprägte Hyperplasie der Sinusretikuloendothelien. Im Gegensatz dazu stehen aber jene „geteerten" Tiere, deren Tumoren hohe Wachstumsgeschwindigkeiten zeigten. Es waren keinerlei histiozytäre Reaktionen aufgetreten. Dazu sei folgendes aus den Experimenten angeführt: Nachdem man bei absolut immunen Tieren die Milz unterbunden hatte, wurde eine Tumortransplantation vorgenommen. Die Milzunterbindung sollte den Zweck haben, eine Hyperplasie des R.E.S. hervorzurufen, wodurch die Reaktionsbereitschaft auf das stärkste angefacht werden sollte. Tatsächlich zeigten sich nach den Tumortransplantationen histiozytäre Reaktionen von bedeutend größerem Umfange als bei den Kontrollen. Die Herde waren zahlreicher und befanden sich in einem reiferen Entwicklungsstadium; sie waren größer als bei den Spontan-Immuntieren. Megakaryozyten hatten sich eingefunden.

Wurde den Tieren erst nach der Tumortransplantation ihre Milz unterbunden, dann zeigte sich auch hier bei den absolut immun gebliebenen Tieren ein entsprechendes histiozytäres Reaktionsbild. Im Gegensatz dazu beim Versagen der Abwehrkräfte das Fehlen jeglicher histiozytären Herdbildungen. Diese histiozytären Reaktionen müssen als Ausdruck eines Versuchs zur Herstellung antineoplastischer Immunität aufgefaßt werden. Umfang dieser Herde und Immunitätsgrad stehen im direkten Verhältnis zueinander. Auf der anderen Seite aber geben uns diese histiozytären Neubildungen Einblick in die Reaktionsbereitschaft und Tätigkeit des gesamten R.E.S. Sämtliche Organe, vor allem wieder die Milz, sind mit ihren R.E.S. an der Bildung dieser Herde beteiligt. Die Grundlage bilden die fixen Bindegewebskörperchen, besonders die Retikulumhistiozyten des retikulären Bindegewebsstroma. Sie finden sich in den retikulären Hüllen der kleinen Blutgefäße und der Drüsenkanälchen worin die Ursache zu suchen ist, daß diese Herdbildungen mit Vorliebe perivaskulär liegen.

1929 beschreibt Eppstein (26) ähnliche Bilder bei Kaninchen, die sich Organextrakten und heterogenen Sera gegenüber als immun gezeigt hatten. Dies weist auf die Möglichkeit der praktischen Anwendung all derjenigen Mittel zur Immunisierung hin, welche geeignet sind, histiozytäre Herdreaktionen zu erzeugen. Bei dieser Gelegenheit sind die von Rhoda-Erdmann (25) gemachten Beobachtungen über die Wirkung spezifisch verimpfter Stoffe, Tumorzellen, Filtrate und Zentrifugate auf Leber, Milz und Niere zu erwähnen. Nach Stückchenverimpfung von Tumoren zeigte die Leber im Verlauf von 15 Tagen perivaskuläre Infiltrate mit eosinophilen Zellen. Die Milz war gleich von Anfang an sehr blut- und zellreich. In der Niere traten trübe Schwellungen der Tubuli auf. Im allgemeinen gesehen, war das R.E.S. hypertrophiert, wie dies auch Borghi schon hat feststellen können. Weiterhin fand Erdmann eine Vermehrung der Histiozyten der Lunge, Hyperplasie der Milz und der Lymphknoten vor. Am deutlichsten waren diese Erscheinungen bei Tieren, die für Tumoren konstitutionell ungeeignet waren. Bei ihnen waren die Kupfer'schen Sternzellen maximal vergrößert, die Glisson'schen Scheiden stark erweitert. In späteren Stadien hatte eine selbständige Wucherung des R.E.S. eingesetzt. Die Retikulumzellen hatten begonnen, sich zu verfetten. In den Reaktionsherden zeigten sich Nekrosen. Es bestand eine trübe Schwellung der Leber und die Kupfer'schen Sternzellen hatten in ihrem Plasma Fett gespeichert. Nach 3—4 Monaten war ein gewisser Dauerzustand erreicht. Das R.E.S. befand sich in funktioneller Bereitschaft. Erdmann geht dabei von dem Gedanken aus, daß es darauf ankommt, ob das R.E.S. in der Lage ist, körperfremde Stoffe zu verteilen und zu verarbeiten. Ein veraltetes R.E.S. ist dazu nicht mehr in der Lage. Und der Unterschied zwischen konstitutionell „geeignet oder ungeeignet" wäre darin zu erblicken, wie lange das R.E.S. in der Lage ist, die funktionelle Abwehrbereitschaft aufrecht zu erhalten.

Vor dem Erscheinen eines Tumors sind die Veränderungen am R.E.S. gleichsinnig. Sie bestehen in mesenchymalen Zellanhäufungen, an denen sich später Nekrosen bilden. Dazu gehören auch die Wucherungen der Glisson'schen Scheiden mit ihren Infiltraten. In den trüb geschwollenen Nieren findet man eosinophile Zellanhäufungen und Epithelabstoßung. Die Milz bietet im Anfang das Bild eines Stauungsorganes. Später jedoch tritt eine Verfettung der Pulpa auf, während um manche Follikel Nekrosen entstehen. Überwindet der Tumor die Abwehrkräfte, dann verschwinden diese ganz charakteristischen Zeichen der funktionellen Abwehrbereitschaft des R.E.S. Aus der Hypertrophie wird eine Atrophie, oft verbunden mit einer myeloischen Umwandlung. Bei den für Tumoren „konstitutionell" ungeeigneten Tieren bleiben die Reaktionen des aktiven

Mesenchyms dagegen bestehen. So kommt Erdmann zu der Schlußfolgerung: die konstitutionell geeigneten und ungeeigneten Tiere unterscheiden sich in ihrem Verhalten zum großen Ens. malignitatis dadurch, daß bei ungeeigneten Tieren sich das „Ens. malignitatis" nicht konzentrieren kann, sondern daß es das R.E.S. in fortwährender Bereitschaftsstellung hält, um so die schädigenden Stoffe im Organismus zu verteilen und zu verarbeiten.

Einen weiteren Beweis für die von Caspari und seiner Schule formulierten Gesetze über die unspezifische Immunität bei Tumoren, brachte Calò, der das Verhalten des R.E.S. beim Wachstum von Transplantationstumoren histologisch verfolgte. Als Transplantationstumoren wurden Ehrlich-Chondrom und Ehrlich-Ca. Nr. 5 verwendet. Die Reaktionsherde, die schon am zweiten Tag nach der Tumortransplantation zu sehen waren, entsprachen genau jenen, wie sie Brancati, Volterra, Erdmann, Borghi beschrieben haben. Dabei bot die Leber folgenden Befund: Vornehmlich perivaskuläre Herdbildung verschiedener Größe. Es waren vier Typen von Zellen vertreten, einmal Fibroblasten sowie kleine basophile Rundzellen, die sich wie Plasmazellen verhielten. Ferner spindelige Zellen, bei denen ein Zusammenhang mit den Kupfer'schen Sternzellen zu erkennen war. Weiterhin rundkernige Zellen mit zahlreichen Chromatinklumpen. Die Kerne in den Kupferschen Sternzellen waren hypertrophisch. Das Parenchym der Leber selbst zeigte interstitielle Wucherungen mit besonderer Beteiligung der Kupfer'schen Sternzellen. Der Höhepunkt dieser Reaktionen war am 7. Tag nach der Transplantation erreicht. Je nach dem Grade der Immunität blieben diese Herde kürzer oder länger bestehen. Die Milz hatte zweierlei Reaktionsarten aufzuweisen: die erste bestand in einer lymphatischen Hyperplasie, der nach mehreren Tagen als zweite Phase eine retikuläre Hyperplasie der roten Pulpazellen folgte. In Zeiten stärkerer Abwehr entwickelte sich die letztere besonders mächtig. In der Lunge fehlten die diffusen Reaktionen. Die lokalen Herde bestanden vornehmlich aus Histiozyten. Auch die Niere trat stärker hervor. Herdförmige wie diffuse Reaktionen traten auf. Neben histiozytären Zellelementen zeigten sich Proliferationen im Interstitium. All die aufgezählten Erscheinungen am R.E.S. konnten nach einer Woche verschwunden sein. Zuweilen aber, oft viele Tage später, wiederholten sich die die schon einmal vorhandenen Reaktionen ganz unabhängig von der Folge einer ehemaligen Transplantation. In der Hauptsache sind es Abwehrvorgänge unspezifischer Natur. Ihre Größe und Zahl sind der Index für die Intensität der Prozesse. Sie sind eine Parallele zu dem klinischen Verlauf.

Auf diese Art und Weise kann festgestellt werden, daß Tumorimmunität und R.E.S. in enger Beziehung stehen. Maßnahmen, die eine Hyperplasie des R.E.S. hervorrufen, erzeugen auch eine Tu-

morimmunität. Die Immunitätsvorgänge sind unspezifischer Natur und erhalten durch diese neuen Ergebnisse eine starke Stütze (C a s p a r i). Proteinkörper, Eiweißabbauprodukte und die sogen. Nekrohormone bedingen die anfängliche Wucherung des R.E.S. Wenn ihre Mengen zu groß sind, dann kann es zu einer Lähmung des Abwehrappartes und damit zur vollständigen Rückbildung der histiozytären Reaktionsherde kommen. Können durch Milzunterbindung, Teerpinselung, Röntgenstrahlen und Reizkörper histiozytäre Reaktionsherde im Körper hervorgebracht werden, dann ist dies gleichbedeutend mit einer Fähigkeit des Organismus gegen den Tumor im gesteigerten Maße anzukämpfen. Die Immunitätslage ist erhöht und entsprechend dem Zustand und der Reaktionsbereitschaft des R.E.S. wird auch der Grad der Immunität sein.

IV. Das onkogene Gleichgewicht.

Das onkogene Gleichgewicht ist für F i c h e r a (27) der Ausdruck einer Tumorimmunität. Er spricht von einer Harmonie, die zwischen den abwehrenden Substanzen und den die Zellwucherungen anregenden Stoffen bestehen müsse, wenn normale Histiogenese, physiologische Regeneration und geordnete Heilungsvorgänge garantiert sein sollen. Ein Zerfall der onkolytischen = zellauflösenden Substanzen, verbunden mit einer Überproduktion von zur Zellwucherung führenden Reizstoffen sind die Ursache abnorm humoraler Zustände eines dadurch an Ca- feindlichen Stoffen entbehrenden Organismus. Dafür sind entweder konstitutionelle, manchmal ererbte, angeborene oder mit zunehmendem Alter erworbene Faktoren verantwortlich zu machen. Aus dieser Erkenntnis erklärt sich F i c h e r a die Häufigkeitskurve der Tumoren. Diese ist am tiefsten, wenn die Gebilde mit Ca- feindlichen Funktionen vorherrschen und ist bei Aussetzen dieser Funktionen, die einen Verlust der onkolytischen Substanzen bedingen, am höchsten. Auch die Börsartigkeit der Tumoren im jugendlichen Alter findet damit ihre Erklärung. In solchen Fällen besteht neben dem Verlust der die Geschwulstwucherungen hemmenden Kräfte im jugendlichen Organismus noch die Aktivität jener Organe, die an sich schon eine große Regenerationsfähigkeit besitzen. Im Einklang mit B i z z o g e r o (28) weist F i c h e r a nachdrücklich darauf hin, daß der Krebs vor allem in jenen Geweben vorkommt, die sich dauernd in Regeneration befinden und mit labilen Elementen ausgestattet sind, im Gegensatz zu jenen Geweben mit stabileren Elementen und beschränkter Proliferation. So ist es leicht verständlich, wenn transplantierte Tumoren einer Behandlung besser zugängig sind als Spontantumoren, da ja der betreffende Organismus im Grunde genommen gesund ist, sich im onkogenen Gleichgewichtszustand befin-

det und die Möglichkeit besteht, sein intaktes R.E.S. zu größeren Leistungen anzufachen. Das jugendliche Alter ist gerade durch seinen onkolytischen Gleichgewichtszustand ausgezeichnet. Entsprechend dem anatomischen, serologischen und biochemischen Resistenzzustand, der in der Jugend am größten ist, gegen das Alter zu abnimmt, ist auch die Häufigkeit des Ca in den einzelnen Altersstufen eine verschiedene. Dies findet seinen Ausdruck im anatomischen Bild: Aktiver Zustand der Milz, des Thymus und Knochenmarkes einerseits, Involution, Atrophie, Metamorphose im zunehmenden Alter andererseits. Nach Rosenstein, Köhler (29) erfährt besonders das Knochenmark durch das Altern eine Involution, weshalb sie auch eine Behandlung mit Extrakten aus dem Knochenmark vorschlagen. Die regenerativen Fähigkeiten der Gewebe meint Fischer-Wasels (30) gehen zur Erzeugung eines tumorartigen Gebildes nur dann über, wenn der Allgemeinzustand, Disposition oder Konstitution in diesem Sinne die Regenerationsvorgänge beeinflußt. Henschen schreibt die Entstehung eines Tumors im wesentlichen inneren konstitutionellen Ursachen zu, die er zum größten Teil in die Gruppe der „Asthenia" einreiht, d. h. einer onkogenen Allergie infolge von Untätigkeit des lymphopoetischen Apparates, besonder der Milz, des Thymus, wodurch dem Organismus ein Mangel an nucleo-regulierenden Substanzen entsteht. Ähnlich sind auch die Vorgänge bei den Teerpinselungen, die einer Teerintoxikation gleichkommen (Fichera). Diese führen zu ausgedehnten Schädigungen, auch der antiblastischen Organe. Die onkolytische Kraft des Serums schwindet je nach dem Grad der Schädigungen. Im Laufe der Zeit tritt eine Art Vergreisung im R.E.S. ein, die sich in einer Atrophie, bindegewebigen Entartung der antineoblastischen Organe wiederspiegelt. Zur gleichen Zeit hat die allgemeine onkogene Disposition zu einer lokalen, blastomatösen Bildung anstelle der andauernden Teerintoxikationen geführt. Unter der Teerpinselung kommt es also zu einer Schädigung der antiblastischen Organe mit Abnahme der onkolytischen Kräfte infolge der chronischen perkutan herbeigeführten Toxikose. Bei der Bestimmung des onkolytischen Wertes einzelner Organe des Gesamtorganismus fand Fichera bei Kindern einen mittleren Wert von 70—80°, der im zunehmenden Alter immer mehr abnimmt. Bei Ca-Kranken sinkt der Wert auf 20—30°. Milz und Thymus besitzen die größte onkolytische Fähigkeit, die Leber eine mittlere, die geringste Testikel und Muskeln. Diese Angaben bestätigt uns Ferro (31), der mit besonderen Methoden die Ergebnisse Ficheras prüfte. Nach Ferro hält sich das maximale onkolytische Vermögen der Extrakte im allgemeinen etwa 3 Wochen und nimmt dann langsam ab. In Berührung mit Jodtinktur wird die Wirkungsdauer verlängert. Bei jüngeren Individuen konnte der Milz-Thymus-Extrakt den onkolytischen Index bis auf 92°, bei Älteren bis auf 87°

erhöhen. An Tumorkranken konnte er mit den gleichen Extrakten zwischen 30 und 40 gehalten werden.

V. Die Blockade des R.E.S. und ihre Folgeerscheinungen für die Transplantation arteigener wie artfremder Geschwülste, sowie der Einfluß auf die Disposition.

So verschieden die einzelnen Funktionen des R.E.S. waren, so verschieden waren auch die Wege, die eingeschlagen wurden, um die Beziehungen des R.E.S. zu den Geschwülsten zu erforschen. Entweder man beobachtete das R.E.S. bezüglich des Verhaltens seiner Abwehrkräfte mit Hilfe von Reaktionen wie der Kaufmann'schen Probe, des opsonischen Index oder der Carcinolyse des Serums. Oder man ging indirekt vor, indem man das R.E.S. ausschaltete z. B. mit Hilfe der Blockade. Diese bedeutet eine ohne Schädigung des Systems einhergehende Ausschaltung seiner Funktionen. Beim R.E.S. führt man sie mittels elektronegativer Kolloide herbei. Allerdings herrschen noch manche Unklarheiten über die Art und Wirkung der Speicherung = Blockade.

Als einer der ersten hat sich R. Erdmann (25a) mit der Methode der Speicherung befaßt. Sie war von der Frage ausgegangen, welches sind die Bindeglieder zwischen einer gesteigerten Tätigkeit des R.E.S. und dem Angehen eines Tumors, der nach Verimpfung zellfreien Tumormaterials (zellfrei?, Borst) entstanden ist? Zellfreie Filtrate wurden aus einem Flexner-Jobling Rattencarcinom hergestellt und die Versuche an konstitutionell geeigneten Tieren ausgeführt. Hatte man vor der Verimpfung des Filtrates durch Stapelung mit Tusche das R.E.S. ausgeschaltet, so erhielt man fast jedesmal einen Tumor. Unter gleichen Bedingungen konnte Haagen (32) mit tumorzellfreiem Filtrat (Berkefilter, Porengröße 10) nach Blockade des R.E.S. Tumoren erzeugen. Meistens erschienen die Tumoren an jenen Stellen, an denen man die Tuscheinjektionen vorgenommen hatte. (Auf dem Schnitt durch den Tumor fand man in seiner Kapsel Tuscheablagerungen). Während bei nicht gespeicherten Ratten in keinem Falle nach Verimpfung von Filtraten Geschwülste auftraten, konnte Erdmann durch Blockade des R.E.S. mit den gleichen Filtraten bei 20 Tieren 12mal Neoplasmen erzielen. Büngeler (33) erhielt bei vorausgegangener Lähmung des R.E.S. mit chloroformbehandelten Tumormaterial, das unter normalen Voraussetzungen der Resorption anheimfiel, immer wieder neue Tumoren. Urbach und Schnitzler wiederholten die Versuche Büngelers, Sie stellten fest, daß mit Verdünnungen von Ca-Impfmaterial, das bei intracutaner Einverleibung in keinem Falle zu Tumoren geführt hatte ,bei Tieren mit ausgeschaltetem R.E.S. immer noch Neubildungen erzielt werden konnten. Wenn

sehr intensiv gespeichert worden war, wurde in 100 % ein Tumor erreicht. Auch diese Autoren sind der Meinung, daß die Stapelung einer Schwächung oder Ausschaltung der Abwehrtätigkeit des R.E.S. gleichkommt.

Brüda speicherte mit reiner Tusche, Trypan-Blau und Isamin-Blau. War 4—6 Wochen lang mit diesen Stoffen bis zur völligen Ausschaltung des R.E.S. vorbehandelt worden, dann gelang in solchen Stadien auch eine Übertragung eines Mäuse-Ca. auf Ratten. Gab man den Tieren aber nur kleine Mengen, sogen. Reizdosen zur Stapelung, dann war in keinem Falle eine Transplantation, geschweige denn eine heteroplastische gelungen. Um dies zu erreichen, mußte die Speicherung bis zur völligen Lähmung durchgeführt, richtig dosiert und der gegebene Zeitpunkt einer Transplantation eingehalten werden. Durch Blockade des R.E.S. wird das Wachstum bösartiger Tumoren außerordentlich gesteigert bzw. aktiviert, berichten Chirurco und Volze (34). Eine Absättigung des R.E.S. mit elektronegativen Körpern bedeutet für den Organismus Schaffung eines dispositionellen Bodens für Neoplasmen. Für die klinische Forschung kann daraus geschlossen werden, daß die Disposition für die Entstehung von Spontantumoren in den wichtigsten Punkten mit den Veränderungen identisch ist, die durch eine Blockade experimentell erreicht werden können. In den Versuchen zeigten die Tiere mit Stapelung des R.E.S. eine Aktivierung im Wachstum der Tumoren. Dies war auch mit Behandlung von arteigenem Serum möglich. Blockade- und Serumbehandlung zusammen zeigten die stärksten Wirkungen. Die Methode der Speicherung hebt wie Ludford (35) mitteilt, an den Stellen, die mittels vorbeugender Pfropfung von homologem, embryonalem Gewebe gegen neoplastische Implantation refraktär gemacht worden sind, die Resistenz gegen Adeno-Ca auf.

Die Resultate bei der Speicherung vor allem mit Trypanblau sind zum Teil verschieden. So erzielte Andervon (36) durch subkutane Gaben von Trypanblau eine Herabsetzung der Resistenz, sodaß wenig virulente Tumoren sich auf sonst sehr stark resistent zeigende Tierstämme übertragen ließen. Auf der andern Seite aber fand v. d. Borne (37, daß eine vitale Speicherung mit Isaminblau die Entstehung von Tumoren nicht förderte. Er stellte im Gegenteil eine Heraufsetzung der Abwehrkräfte fest, denn eine Teerbehandlung bei Isaminblau gespeicherten Tieren konnte nur in einem geringen Prozentsatz Geschwülste erzeugen. Die wenigen Tumoren, welche dennoch entstanden waren, bildeten sich alle wieder im Laufe der Zeit zurück. Teerpapillome konnten durch Isaminblau-Speicherung zur Heilung gebracht werden. In einer Versuchsreihe z. B. hatten sich nach einer 150—317 Tage langen Teerpinselung, wobei jede zweite bis dritte Woche 0.25 ccm Isaminblau subkutan hinzugegeben worden war, bei 60 Mäusen nur 6 Papillome und 1 Carcinom

entwickelt. Die Papillome verschwanden wieder. Von den 35 Kontrolltieren waren nach 230 Tagen im Durchschnitt 26 Teergeschwülste entstanden. Der Autor will damit festgestellt haben, daß vatile Isaminblaubehandlungen die Entstehung von Teergeschwülsten deutlich beeinträchtigen. In einer späteren Arbeit wird allerdings zugegeben, daß eine vorhergegangene Vitalspeicherung die Überimpfung von Tumoren deutlich begünstigt und das Wachstum beschleunigt. Diese Gegensätze hängen z. T. damit zusammen, daß bei der Speicherung der Zeitpunkt der Übertragung von Tumoren, die Speicherungsmenge und die Verfassung des R.E.S. von größter Wichtigkeit sind. Während kleine Dosen in bestimmten Abständen und zu bestimmten Zeiten gegeben, eine Reiztherapie bedeuten, kommt es bei größeren Gaben von Speicherungsmitteln zu Lähmung. Ebenso spielt das Tumormaterial eine große Rolle. Imagawa verband mit der Speicherung gleichzeitig eine Milzexstirpation. Im Vergleich zu den Kontrollen, zu den ungespeicherten und nur milzexstirpierten Tieren, war das Wachstum bei Speicherung mit Milzexstirpation zusammen am größten. Nur in dieser Gruppe waren Metastasen aufgetreten.

In diesem Zusammenhang sind Versuche über Beziehungen der Lipoidauslösung aus Ca-Zellen zum R.E.S. zu erwähnen. (Willheim, Stern). Normales Blutserum besitzt das Vermögen, aus den Ca-Zellen das Lipoid zu lösen. Je mehr Normalserum vorhanden ist, umsomehr Lipoid wird auch ausgelöst. Dies trifft bei den Ca.-Kranken und ihrem Serum nicht zu. Sie haben die Fähigkeit, Lipoid aus den Ca-Zellen auszulösen, im weitestgehenden Maße verloren. Wenn im Tierexperiment z. B. der Tumor angegangen war, dann zeigten die aufgestellten Lipoidauslösungskurven im Anfang zwar eine gewisse Lipoidauslösung an, was damit erklärt wird, daß der Organismus auf die anfängliche Resorption von Tumormaterial reagiert hat. Diese Erscheinung findet ihre Parallele in einer zu Anfang eintretenden Hyperplasie des R.E.S. Maud, Ebner, Pich (38) beschreiben Fälle, in denen nach einer Radikaloperation des Tumors (68 % der Fälle) eine Umstellung der ursprünglich vorhandenen Ca-Lipoidauslösungskurven in normale Kurven erfolgt ist. Blockade mit Tusche hatte dieselbe Wirkung wie eine Tumortransplantation, d. h. anstelle des normalen Lipoidauslösungsvermögens des Serums war die typische Kurve wie beim Ca. getreten. In manchen Fällen war diese Fähigkeit des Serums ganz geschwunden, und man konnte von einer Disposition für Tumorerkrankung sprechen. Eine Milzexstirpation vernichtete in der gleichen Art und Weise das Lipoidauslösungsvermögen.

Durch die Resorption von Tumormaterial findet eine Intoxikation des R.E.S. statt. Dies zeigt die Lipoidauslösungskurve und das Ausbleiben der Cytolyse an. Die Lipoidkurve und die parallel

dazu fehlende Cytolyse sind also Ausfallserscheinungen eines geschädigten R.E.S. In Versuchen konnte bewiesen werden, daß es gerade jene mit reichlich R.E. versehenen Organe sind, die eine Umstimmung von Ca in Normalkurven hervorrufen können. Willheim und Stern glauben auf Grund ihrer Ergebnisse, daß die große Bedeutung des R.E.S. hinsichtlich des Tumorwachstums auf der Beeinflussung der Lipoidauslösung und Cytolyse in erster Linie beruht.

VI. Die Röntgenbestrahlung und das R.E.S.

Aber nicht nur Entfernung der Milz und Speicherung des R.E.S. läßt uns dessen Bedeutung für die Tumorabwehr klar werden, auch die Wirkung der Rö-Strahlen geht zum großen Teil über das R.E.S. So konnte Brüda (5) eine 100%ige Ausbeute bei Heterotransplantation von Mäusegeschwülsten auf Ratten erreichen, wenn diese Ratten einer 30 Minuten währenden Rö-Bestrahlung zuvor ausgesetzt worden waren. Wurde die Rö-Dosis auf die Hälfte verringert, dann war eine Heterotransplantation nicht mehr möglich. Das Gleiche konnten auch Krebs und Morgan (39) feststellen. Zeit und Intervall sowie Rö-Dosis bilden auch hier eine ausschlaggebende Rolle. Starke Rö-Bestrahlungen lähmten das R.E.S., schwache wirkten steigernd. Schwache Bestrahlung war in ihrer Wirkung wie eine Reiztherapie (Apolant, 40). Auch morphologisch-histologisch spiegelte sich diese Tatsache wieder (Murphy, Caspari, Vorländer 41). Calo (42) berichtet, daß eine leichte Allgemeinbestrahlung einen Monat vor der Tumortransplantation starke Wachstumshemmung bewirkte. War das Intervall dagegen kleiner als ein Monat, dann befanden sich unter den Versuchstieren keine absolut Immunen mehr. Die Resistenz ist also erst nach einer gewissen Zeit auf ihrem Höhepunkt angelangt. Caspari, Bormann und Blau brachten es durch noch kleinere Dosen in $^2/_3$ der Fälle zu einer absoluten Immunität. Histologisch wurde gefunden: Retikulo-histiocytäre Reaktionsherde, die in der Leber vornehmlich aus Abkömmlingen der Kupfer'schen Sternzellen bestanden. Daneben gab es rundkernige Zellen, reich an Chromatin, mit kleinem Protoplasmarand. Andere Zellen zeigten ein mehr basophiles Plasma, wieder andere waren mit runden, intensiv gefärbten Kernen ausgestattet. Die Nieren zeigten, abgesehen von den interstitiellen Wucherungen ähnliche Zellarten. Hyperplasie des Pulparetikulums, zahlreiche Megakaryozyten und eine große Zahl von Monozyten waren für die Milz charakteristisch. Die Ausmaße dieser Reaktionen und der Grad der Resistenzsteigerung entsprachen einander, wie dies schon bei den Milzversuchen und bei der Speicherung des R.E.S. der Fall gewesen war. Bei den absolut Immunen waren die Herdreaktionen am stärksten ausgebildet. Sie fehlten aber völlig nach zu starker Bestrahlung.

Eine Bestätigung finden diese Angaben durch die Versuche Momigliano's (43). Nach ihm sind die Histiozyten die eigentlichen Träger des antiblastischen Kampfes. Eine Lähmung des R.E.S. wurde bestätigt durch Atrophie der Kupfer'schen Sternzellen. Die Histiozytenfollikel der Milz, Leber, Lunge und Nieren, die im Beginne eines Tumorzerfalles zahlreich zu finden sind, waren verschwunden. Bei zu großer Strahlendosis fehlten die Reaktionen vollständig. Sie waren aber umso größer, je kleinere Dosen verwendet wurden. Die Lokalreaktion stand in deutlicher Abhängigkeit vom gesamten R.E.S. Der Autor trennt die Elemente der kleinzelligen Infiltration von denen der histiozytären Reaktionen. Die ersteren sind nach ihm abhängig von dem Ausmaße des Tumorzerfalls, während letztere eine gewisse Selbständigkeit besitzen. Sie waren zeitlich unabhängig vom Tumorzerfall wie von der Resorption seiner Zerfallsprodukte. Sie sind dagegen beschränkt auf die Zeit zwischen dem Beginn der degenerativen Erscheinungen und der Bildung einer bindegewebigen Ersatznarbe. Auch Calo steht auf dem Standpunkt, daß eine Teilnahme des R.E.S. von dem Grade der Resorption der Zellprodukte abhängig ist.,

Nach Caspari (44) geht die Wirkung der Bestrahlungen über die Nekrohormone. Diese üben einen Reiz auf das R.E.S. aus und zwingen es zu einer größeren Abwehrleistung. In zu starken Mengen sind die Nekrohormone bei bereits überlastetem R.E.S. imstande, zu lähmen.

Wie eine Bestrahlung wirken auch die Schwermetalle, die für den Organismus ein Protoplasmagift sind. Sie rufen einen stärkeren Zerfall des Tumor hervor. Nekrohormone gelangen zur Resorption und beeinflussen in entsprechender Weise das RES.

Wenn nach einer Operation und damit Entfernung des Haupttumors, bzw. seiner Gifte, der Organismus dem Kampf mit Hilfe seiner natürlichen Widerstandskräfte erneut aufnehmen kann, wenn durch das Trauma der Operation selbst (Flörkken) das R.E.S. in seiner Tätigkeit gereizt wird, dann soll eine Nachbestrahlung gerade in letzterem Sinne in der gleichen Weise wirken. Die Nachbestrahlung in Form von kleinen Reizdosen soll unter Vermeidung einer Lähmung des Speicherzellensystems (R.E.S.) den Organismus in seinen Bestrebungen der Abwehr auf dem Wege über die unspezifische Immunität unterstützen. Meldosi (45) unterscheidet 4 Stufen der Strahlenwirkung:

1. kleinste Dosen ohne verwertbaren Effekt;
2. stärkere Bestrahlung, die zu vorübergehendem Funktionsverlust führt,
3. Zelltod, aber mit Ersatz durch Wanderzellen;
4. bei Steigerung der vorhergehenden Dosis Zelltod mit dauernder generalisierter Lähmung der Wanderzellen. Klinisch

wichtig sind jene Dosen, die eine Aktivierung der Histiozyten herbeiführen.

VII. Welche Proben und Untersuchungsmethoden erlauben einen Einblick in die Tätigkeit des R.E.S.?

Die bisher angeführten Mitteilungen hatten sich lediglich mit den Versuchsergebnissen an tierischen Tumoren befaßt. Es frägt sich nun, inwieweit sich all die geschilderten Ergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen lassen, die sich ja zweifellos ganz wesentlich von denen im Tierexperiment unterscheiden. Im Experiment handelt es sich um einen geschwulstgesunden Organismus, während, wenn die Therapie am Menschen ins Auge gefaßt wird, der Organismus an einem Tumor erkrankt ist. Wichtig für unsere Betrachtung ist, ob sich, wie im Tierexperiment, die Tumoren über dem Weg des Speicherzellensystems beeinflussen lassen. Zacherl bejaht diese Frage, umsomehr, als in der Kaufmannschen Probe ein ausgezeichnetes Reagens für die Tätigkeit des R.E.S. gegeben sei. Bei dieser Probe sucht man mittels eines Reizes (Cantharidenpflaster) ein entzündliches Exsudat herbeizuführen. Der Blaseninhalt wird dann zu einer qualitativen Auswertung benützt. Aus dem Kräfteverhältnis zwischen den dabei gefundenen Abwehrkräften und dem Krankheitsgeschehen kann auf die Abwehrbereitschaft geschlossen werden. Mit Hilfe der Kaufmann'schen Probe hatte Zacherl feststellen können, daß Ca-Kranke gegenüber der Norm eine deutliche Verminderung der lymphozytären Elemente im Zellbild des Reizexsudates aufweisen. Insbesondere war dies bei Ca-kachektischen Patienten der Fall. Diese Befunde sind Zeichen eines Darniederliegens der Reaktionsbereitschaft, der Abwehrtätigkeit des R.E.S. Durch Rö-Strahlen versuchte nun Zacherl auf den Funktionszustand des R.E.S. einzuwirken. Dabei ließ sich zeigen, daß bei starker Strahlendosis, immer dann, wenn die Bestrahlung in einer Sitzung gegeben worden war, eine weitere Herabsetzung der retikuloendothelialen Tätigkeit in Erscheinung trat. Schwächere Dosen aber hatten eine erhöhte Tätigkeit des R.E.S. zur Folge, wie die Kaufmann'sche Probe angab. Nicht nur eine lokale Bestrahlung des Tumors, sondern auch Reizbestrahlungen der Milz, konten eine Steigerung der allgemeinen Abwehrkräfte herbeiführen.

Einen guten Einblick in die Abwehrvorgänge erlaubt uns auch die empfindliche Probe nach Freund-Kaminer (46). Diese Reaktion beruht auf der Feststellung, daß Ca.-Zellen durch normales Blutserum, dagegen nicht durch Serum von Ca.-Kranken aufgelöst werden. Zacherl fand, daß nach zu starker Bestrahlung des Ca. in dem Maße, wie die Widerstandskraft des Organismus herab-

sank, sich auch die Carcinolyse des betreffenden Organismus verminderte. Schwache Bestrahlung dagegen bewirkte eine Steigerung der zellzerstörenden Eigenschaften des Serums. Das Gleiche war mit einer Reizbestrahlung der Milz zu erreichen, wobei Werte erzielt wurden, die wenig unter der Norm lagen. Die erreichte Steigerung der Carcinolyse, die ein Ausdruck gesteigerter Abwehrtätigkeit des R.E.S. ist, blieb mehrere Tage bestehen. Im unmittelbaren Anschluß an eine Splenektomie dagegen sank die cytolytische Wirkung. Dies entspricht auch den früheren Versuchsergebnissen. Aus einer Zusammenstellung sei hier angeführt, daß bei 261 sichergestellten Ca. die Reaktion nach Freund-Kaminer in 96,5 % ein positives Resultat ergab. (Gisa, Kaminer 47). Aus einer Klinik wird gemeldet, daß bei 45 Ca obige Reaktion 36mal positiv ausgefallen ist, bei 31 Ca freien Patienten war sie 30mal negativ gewesen (Orator, Arens 48).

Außer den beiden eben angeführten Reaktionen gibt es noch eine ganze Reihe der verschiedensten Proben, die im Prinzip darauf hinausgehen, den Funktionszustand des R.E.S. zu prüfen. Bekannt ist die Kongorotmethode von Adler-Reimann (49). Sie beruht auf der Eigenschaft der Speicherungsfähigkeit des R.E.S., die ein Ausdruck der Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft des Systems sein soll. Man gibt Kongorot intravenös und untersucht, wieviel von dem Farbstoff nach 60 Minuten noch im Blut vorhanden ist, woraus man den Index für Kongorotspeicherung bestimmen kann. Normal beträgt er 50—70. Bei septischen Umständen ist er auf 80—90 erhöht. Werte bis zu 100 aber werden vor allem bei tumorkachektischen Zuständen vorgefunden. In diesen Fällen hat also keine Speicherung des Kongorot stattgefunden als Ausdruck des schwer geschädigten R.E.S. Eine Milzexstirpation beeinflußt den Index in negativem Sinne. Verschieden jedoch sind noch die Meinungen über den Einfluß primärer Erkrankungen, z. B. der Leber, auf das R.E.S. Adler-Reimann haben experimentell durch Unterbindung des Ductus choledochus einen Ikterus erzeugt und sind zu der Meinung gekommen, daß ein Ikterus das R.E.S. in seiner Speicherungsfähigkeit nicht schädigt. Allgemein steht man heute auf dem Standpunkt, daß eine Erhöhung des Kongorotindex bei primären Lebererkrankungen-Stauungsleber-Ikterus etc. nicht als Maß der Schädigung des R.E.S. betrachtet werden kann. In neuester Zeit berichtet Barbera (50) über günstige Resultate der Kongorotmethode bei menschlichen Neoplasmen. In klinischer Hinsicht ist weiterhin das Verfahren nach Klein bekannt geworden, welches im Grunde genommen eine Abart der Reaktion nach Freund-Kaminer ist. Nach den in der letzten Zeit sich ereigneten Vorfällen kann auf die Kleinsche Reaktion nicht mehr eingegangen werden (Literatur s.: Simon-Wittenbeck (51), Kretz-Pellegrini 52).

Hier soll noch die Reaktion nach Fuchs (53) Erwähnung finden. Sie beruht auf der Bildung von tumorspezifischen Antikörpern. Einer Mitteilung von Weichherz zufolge soll die Probe in 93 % ein richtiges Resultat ergeben haben.

VIII. Das R.E.S. und die Drüsen mit innerer Sekretion.

In neuester Zeit hat auch die Aschheim-Zondeck'sche Reaktion bei der Ca.-Diagnose Verwendung gefunden, insofern als man schon seit längerem festgestellt hat, daß bei Ca.-kranken Menschen Prolan nachgewiesen werden konnte, ohne daß eine Schwangerschaft vorgelegen war. (Borst, Döderlein, Zondeck). Letzterer fand bei 81,8 % von den untersuchten Ca.-Kranken eine vermehrte HV.-Ausscheidung. Was hat dies nun mit dem R.E.S. zu tun? An einer früheren Stelle ist schon einmal darauf hingewiesen worden, daß das R.E.S. am Geschehen des intermediären Stoffwechsels und in der inneren Secretion mitbeteiligt ist. Die Meinungen sind zwar gerade auf diesem Gebiete oft sehr verschieden, umsomehr als diese Forschungen aus der jüngsten Zeit stammen und noch einer eingehenden Prüfung bedürfen. Man hatte schon vor einiger Zeit die Beobachtung gemacht (Uhlenhut, Fischer, Kamekura, Fellner), daß in der Gravidität eine Hemmung im Wachstum der Tumoren zu verzeichnen ist. Man führte dies auf die Umstellung im Stoffwechsel zurück, insbesondere auf hormonellem Gebiete. Im Vordergrund steht die Hypophyse. In Verfolgung der Probleme gingen Zondeck, Hartoch (54) davon aus, daß bei einer Akromegalie das vermutlich in großen Mengen produzierte Wachstumshormon Evans die Follikelreifung hemmt. Umgekehrt konnte man nun daran denken, ob nicht das Follikelreifungshormon der Hypophyse Einfluß auf das Wachstum der Tumoren besitzt. Die Autoren stellten Versuche an mit Prolangaben bei Ca.-Kranken. Gewichtszunahme, Besserung bis zur Operabilität der Tumoren waren zu verzeichnen. Im Tierversuch zeigt sich das Prolan als Hemmstoff. Die Virulenz der Tumoren wurde vermindert. Wenn im Harn bei Ca.-Kranken vermehrt Prolan vorgefunden wird, dann ist diese erhöhte Produktion an Follikelreifungshormon eine sekundäre Erscheinung, indem der Vorderlappen der Hypophyse auf die peripheren Wachstumsvorgänge beim Ca. mit einer erhöhten Produktion von Prolan A antwortet. Die Hyperfunktion ist also eine Abwehrreaktion des Organismus. Möller (55) stellte ebenfalls die hemmende Wirkung des Prolans im Tierversuch fest. Ja, die Tumoren waren nach einer Prolanbehandlung nicht mehr übertragbar. Über klinische Erfolge berichtet Krisch (56), der 30 inoperable Patienten zum Teil unbestrahlte Uterus-Ca. damit behandelt hat. Die Ergebnisse waren so, daß man sie umsomehr empfehlen kann, je früher damit begonnen wird. Eine Hemmung war ebenso bei den

gezüchteten menschlichen Ca.-Geweben mit Prolangeweben möglich gewesen (Ludwig, Fritz Ries 57). Wurde im Tierversuch mit der Tumortransplantation gleichzeitig Urin von Schwangeren beigegeben, dann konnte Savignoni (58) eine starke Hemmung des Tumors beobachten, wie sie mit Gaben von Hypophysenvorderlappenextrakten kaum zu erreichen war. Bei einer Implantation des Tumors in die Hypothyse selbst, trat Wachstumshemmung ein (Hayashi). Ein weiteres Hormon, das der Plazenta und das der Wharton'schen Sulze, sollen ebenfalls eine wachstumshemmende Wirkung besitzen (Auler (59), Ischihara (60)). In Versuchen mit reifer menschlicher Plazenta, die reich an RE.-Gewebe ist, konnte Gross (61) eine Hemmung des Tumorwachstums erzwingen. Nach Ischihara befindet sich das wachstumshemmende Hormon der Wharton'schen Sulze auch im Corpus luteum. Er nennt das Hormon P-O-U. Es sei in der Lage, in 4—6 Tagen das Ca.-Gewebe zum Verschwinden zu bringen. Zu erwähnen sind noch die ausgedehnten Versuche mit Follikulin, wie sie Migliavacca, Corri, Loeb, Murray, Cramer und Horning angestellt haben. Auch in der Borstschen Schule (Pierson) wird die Einwirkung der Geschlechtshormone auf den Uterus geprüft. Es konnten Ca.-ähnliche Neubildungen erzeugt werden.

Die Keimdrüsen haben nach Karnicki (62) einen hemmenden Einfluß auf das Geschwulstwachstum, denn nach Hodenentfernung wurde eine Beschleunigung im Auftreten wie auch im Wachstum der Tumoren beobachtet. Ein wässriger, fast eiweißfreier Hodenextrakt, ergab ebenso wachstumshemmende Wirkung. Bertoletto (63) fand stärkste Aktivierung des histiozytären Systems mit Wachstumsverlangsamung des Transplantationstumors bei intraperitonealer Hodenimplantation. Von ähnlicher Wirkung berichten uns Tanzer, Radtford (64). Wie den Keimdrüsen, so kommt auch den Nebennieren eine wachstumshemmende Wirkung zu. Alboin, Morell (65) stellten aus der Zona reticula ein Adrenalinfreies Präparat her. Die damit behandelten Tumoren waren 6 mal kleiner als die der Kontrollen. Sie zeigten Indurationen mit fibröser Umwandlung.

Einen ganz hervorragenden Anteil im Abwehrsystem besitzt der Tymus, der sich in der Ähnlichkeit seiner Wirkung mit der Milz vergleichen läßt, so berichten Fichera, Engel, Korenchewsky über wachstumshemmende Wirkung des Thymus. Thymusverfütterung setzt die Impfausbeute von Tumoren wesentlich herab. Exstirpation der Drüse erzeugt eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Impfgeschwülsten. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist stark beschleunigt, die Bösartigkeit gesteigert, (Magnini). Larinow hatte die gleichen Resultate an Tumorkulturen bei Gaben von Thymusextrakten erreicht. Morgenstern-Kaminer

steigerten die onkolytischen Fähigkeiten des Kaninchenserums bei subkutanen Gaben von Kalbsthymus. Thymusextrakte selbst besitzen stärkste lytische Wirkung auf die Ca.-Zellen. Kittinger (66) konnte durch Gaben von Thymusextrakten bei menschlichen inoperablen Ca. eine Steigerung der Carcinolyse des Blutes herbeiführen. Im Gefolge einer Teerpinselung spielen sich auch an dem Thymus Veränderungen ab. So beobachtete Babes 4½ Monate nach einer Teerpinselung, daß die Drüse stark verkleinert, das Bindegewebe vermehrt, die Rindengrenze verschwommen und die Hassalschen Körperchen verschwunden waren. Maeda, Katsutoski (67) haben einen Thymusextrakt-Thymoglandol hergestellt, mit dem sie beachtliche Wirkung erzielen konnten.

IX. Das R.E.S. im Stoffwechselgeschehen.

Untersuchen wir die Beziehungen des R.E.S. zum Ca.-Stoffwechsel, so werden wir auch hier die Bedeutung des Systems richtig einschätzen lernen. Schon Aschoff, Rickert, Heine, haben festgestellt, daß entmilzte Tiere langsamer wachsen. Neben diesem Einfluß auf das Wachstum besitzt die Milz auch noch Einfluß auf den Cholesterinspiegel, der bei Cakranken erhöht ist. Bekanntlich fördert das Cholesterin das Wachstum der Tumoren. Der Cholesterinspiegel steigt aber nach Milzexstirpation an (Eppinger); wird dagegen Cholesterin gefüttert, dann lagert sich dies in der Hauptsache im R.E.S. ab. (Versé, Anitskow). Roffo hat dazu noch festgestellt, daß bei Ca-Tieren der Cholesteringehalt der Milz 1,15 % bei einem Totalgehalt von 0,0024 gr ist, während bei normalen Tieren und Menschen der Gehalt 0,50 gr % bzw. 0,0009 gr beträgt, d. h. also daß bei einem Darniederliegen des R.E.S. der Cholesterinspiegel ansteigt, was wiederum den Tumorstoffwechsel begünstigt.

Bei den Kohlehydratstoffwechselvorgängen ist die Bedeutung der Milz noch größer (Födor, Erös, Kunos 68). Die Milz besitzt Stoffe, die die Zuckerassimilation erhöhen, und gleichzeitig den Blutzuckergehalt herabsetzen. So konnte Tagowa bei entmilzten Tieren den Nachweis erbringen, daß die einzelnen Organe mehr Glykogen enthalten als die entsprechenden Organe der normalen Tiere und daß zugeführtes Glykogen von ihnen kaum gestapelt wird.

Noma hat hierzu festgestellt, daß entmilzte Tiere nach Traubenzuckerinjektion eine länger dauernde, höhere hyperglykämische Kurve aufweisen. Durch Milzinjektionen war es aber möglich gewesen, die Kohlehydrattoleranz zu erhöhen. Das Gleiche bewirken Extrakte der Thymus und der Keimdrüsen. So vermögen die antineoplastischen Organe mit ihrem R.E. den Cholesterinspiegel zu

senken, die Zuckerassimilationsgrenze zu erhöhen, die Glykolyse einzuengen. Außerdem ist es ihnen möglich, den Lipoidgehalt im Blut zu erhöhen (bei Ca. wird im Blut der Lipoidspiegel erniedrigt vorgefunden), den Calciumspiegel zu heben, eine bessere Sauerstoffatmung der Zellen herbeizuführen und den Kaliumgehalt des Blutes herabzusetzen (Kalium fördert, Calcium hemmt das Wachstum der Tumoren). Ebenso wird das Säurenbasengleichgewicht in saurer Richtung durch die R.E.-Tätigkeit verschoben. Dieses Säurebasengleichgewicht spielt im Milieu des Tumors eine große Rolle. Nur in einem ausgesprochenen alkalotischen Milieu ist den malignen Tumorzellen eine Möglichkeit ausgiebigen Wachstums gegeben. Teer- und Rö-Strahlen in kleinen chronischen Dosen vermögen u. a. ein örtliches alkalisches Milieu entstehen zu lassen (Hirsch, Manuskript). So ist auch nach den Feststellungen dieses Autors bei den meisten Tumorkranken die PH. über 7,60 gelegen, also im Zustand einer Alkalose. Es ist bekannt, daß Substanzdefekte sich in einem alkalotischen Milieu schneller schließen (Weiß, Balint). Auf dieser Basis liegen auch die Bestrebungen Fischer-Wasels mit seinen CO_2-Einatmungen.

Schluß

X. Das R.E.S. in der Therapie menschlicher Tumoren.

Nach all dem bisher Angeführten kann kaum mehr Zweifel an den mannigfältigen Beziehungen zwischen den malignen Tumoren und dem R.E.S. bestehen. So war es auch nicht verwunderlich, wenn man in der menschlichen Therapie die Tumoren auf dem Weg über das R.E.S. anzugehen versuchte. Sei es nun in aktiver oder passiver Immunisierung. Es wird in den folgenden Abschnitten von einer biologischen Therapie die Rede sein. Biologisch, weil man mit Organen, mit Gewebssäften und Extrakten gegen die Tumoren vorgeht.

Schon 1909 hat Fichera (69) mit Einspritzungen von Extrakten aus parenchymatösen Organen eine recht beachtliche Wirkung erzielt. Später jedoch wandte sich Fichera der Pfropfung und Implantation von Milzgewebe zu, wie es schon Theilhaber, Edelberg, Hirsch, Ottensooser, Tinozzi, vorgeschlagen haben. In neuester Zeit hat er aber vor allem die Eigenschaften und Mittel des Organismus zur Selbstregulierung der Zellwucherung auszunützen versucht. Im Organismus ist der harmonische Zustand der Selbstregulation im Zellauf und -ab durch die Toxine des Tumors zerstört. Die Organe mit anticanceröser Einstellung sind gelähmt und zum Teil schon atrophiert. Aus diesen Umständen heraus wurden Injektionen von Extrakten antiplastischer Organe (Thymus, Milz, Lymphdrüsen) beim Tier wie beim Mensch vorgenommen. (Fichera, Gaetani). Ein ständiges Zurückgehen, Degeneration und Involution mit Bildung von Ersatzgewebe waren in vielen Fällen zu verzeichnen. Dasselbe hatten vorbeugende Injektionen erreichen können. In der gleichen Art und Weise wie Fichera gingen Maisin, Piccard, Pourbrai bei menschlichen Ca. vor. In nicht seltenen Fällen konnte mit Sicherheit das Verschwinden der Tumoren nachgewiesen werden. Maisin hat seine Extrakte aus Milz, Thymus und Leber vermittels Ätherextraktion hergestellt.

Nicht immer ist der Organismus in der Lage, auf Grund solch einer Therapie eine Gegenwirkung von seiten des R.E.S. auslösen zu können. Für diese Fälle ist eine Substitutionstherapie am Platze. Fichera denkt dabei an eine passive Übertragung der spezifisch aus anderen Organen gewonnenen Substanzen, an Injektionen von Extrakten aus R.E.-reichen Körperteilen hergestellten Auszügen.

Pfropfungen von Organteilchen aus dem R.E.S. sind nur dann von vollem Erfolg, wenn das R.E.S. des Empfängers in der Lage ist, im ganzen Umfange zu reagieren. Die Unempfänglichkeit für Transplantationstumoren nach derartigen Pfropfungen rührt von der langsamen rationierten Resorption des Transplantates her, wodurch wohl cytolytische Substanzen des Transplantates selbst frei werden. Aber in der Hauptsache wird die Wirkung auf Anregung des R.E.S. beruhen, d. h. der indirekte unspezifische Reiz wird bei der Pfropfung den Ausschlag geben.

Bei dieser cytolytisch regulatorischen Organotherapie oder auch Histochemotherapie, wie sie von Fichera genannt wird, ist die Feststellung gemacht worden, daß anschließend an solche Injektionen, gleich ob intravenös oder subkutan, nicht selten ein Schmerzgefühl in der Geschwulstgegend auftrat. Es sei hier an die Malariakuren Braunsteins erinnert, die mit ähnlichen gleich lokalisierten Schmerzgefühlen einhergehen. Fichera stellt seine Extrakte aus Milz, Thymus und Knochenmark junger Kälber her und Gaetani (70) nimmt seine Substanzen aus Milz, Lymphdrüsen und Thymus, die vorher eine onkolytische Aktivierung erfahren haben. Eine Kombination von Autolysaten mit heterologen Pfropfungen von Milz und Thymus verwendet Henschen (71). Köhler-Rosenstein behandelt mit Extrakten aus Knochenmark; an drei Patienten soll das Präparat z. T. mit gutem Erfolg Verwendung gefunden haben. Mit Extrakten aus nur einem Organ zu behandeln wie dies Köhler-Rosenstein vorschlagen, lehnt Fichera ab. Verschiedenheit der Natur, des Typus, des Sitzes der Tumoren und die Ungleichheit der zellregulierenden Kräfte verlangen eine Kombination von Extrakten. So hat auch Maisin (72) in Kombination von Kleinhirn mit Knochenmark und Milz zusammen die besten Resultate erzielt. Er ist inzwischen sogar dazu übergegangen, Haut-Ca. nur mit der Organotherapie zu behandeln.

Nach einer letzten Zusammenstellung hat Fichera bis jetzt 427 Patienten mit seiner Histochemo-Therapie behandelt, und hat in 17 % der Fälle ein klinisch positives Resultat erzielt. Von Haberer benützt Ficheras Mittel in Verbindung mit Arsen zur postoperativen Behandlung. Er hat auch 2 gänzlich inoperable Fälle von bösartigen Tumoren mit dieser Kombination soweit gebessert, daß sie praktisch gesund sind. Auch Konjetzny verwendet Ficheras Präparat im Sinne einer Substitutionstherapie. In der Düsseldorfer Hals-, Nasen-, Ohrenklinik sind die Erfahrungen nach den Berichten Hünermann's immerhin so, daß die Klinik auch weiterhin das Präparat in der Therapie verwenden wird. Fischer (Gießen) berichtet von einem Portio-Ca und einem Ca. mit Knochenmetastasen, die er durch Ficheras Präparat in kurzer Zeit hat heilen können. Die I. Universitätsfrauenklinik München, die

das Präparat bei einer großen Anzahl von Frauen zur Anwendung gebracht hat, berichtet von gelegentlichen deutlichen Besserungen (Dietel). Letzterer weist besonders daraufhin, daß es sich ausnahmslos um ganz ungünstige Fälle gehandelt hat.

Fichera hat u. a. die Feststellung machen können, daß unter seiner Behandlung sich manchmal auch strukturelle Veränderungen in den Tumoren vollzogen haben. So war z. B. aus einem unausgereiften Ca. ein ausgereifter gutartiger Tumor geworden. Piccard (73) hat Ähnliches beobachtet. Er verwendet die Präparate Maisin's. Im Verlaufe der Rückbildung der Tumoren war es oft der Fall, daß eine Rückbildung der Ca.-Zellen zu normalen Zellen mit physiologischen Mitosen stattfand. Nach Fichera sollen die Injektionen 2—3 mal wöchentlich intramuskulär vorgenommen werden, auf die Dauer von 3 Monaten. 2—3 mal im Jahre müssen sich die Behandlungen wieder holen. Biochemisch steigt nach einer derartigen Behandlung die Carciolyse des Blutserums an; die Oxydationsvorgänge im Tumor werden gesteigert, die anaerobe Glykolyse eingeengt. Die Therapie bedeutet für das R.E.S. eine Steigerung seiner antiblastischen Fähigkeiten, im Falle einer Reizlosigkeit ist die Therapie eine Substitutionstherapie.

Henschen schlägt den direkten Weg vor auf Grund der Annahme einer Asthenie, nicht Atrophie des lymphatisch, zellregulierenden Systems. Außer einer organspezifischen Reizung durch Injektion von Autolysaten der Milz, wodurch das R.E.S. zur Steigerung seiner antiblastischen Fähigkeit gezwungen werden soll, ist er für homo- und heterogene Implantation von Thymus und Milz, wie sie Theilhaber in die Therapie am Menschen eingeführt hat. Ebenso erklärt sich Tinozzi für den doppelten Mechanismus. Er beruft sich einerseits auf das Freiwerden der schon normalerweise in der Milz vorhandenen spezifischen Abwehrstoffe gegen Tumorzellen und andererseits auf die Anregung des R.E.S. zu einer größeren Abwehrleistung.

Ein in der klinischen Therapie hervorgetretenes Mittel ist das Splendothelan Braunsteins (74), das eine ganz ausgedehnte tierexperimentelle Untersuchung erfahren hat. Der Vollständigkeit wegen sollen die Ergebnisse dieser Reihenuntersuchungen kurz angeführt werden: Spl. (Splendothelan) ist ein Extrakt aus der Milz und den übrigen Organen, die über ein reiches R.E.-Zellnetz verfügen mit Beifügung von Elektrolyten aus der Erdalkaligruppe. Spl. wird per oral gegeben. Mäuse bekommen ½ gr pro die, Ratten das doppelte. In der ersten Gruppe wurde mit der Spl.-Behandlung 6—8 Tage vor der Impfung eines Jensen-Sarkoms begonnen. Von 128 Tieren gingen bei 48, d. s. bis 37,5 %, die Tumoren an, erreichten aber lange nicht die Dimensionen wie jene der Kontrolltiere. Auch die durchschnittliche Lebensdauer dieser Tumortiere

war beträchtlich erhöht. Bei den gesund gebliebenen Tieren wurde nach 31 Monaten ein neuer Impfversuch mit Jensen-Sarkom und Ehrlich-Ca. unternommen, jedoch ohne Erfolg. In einer zweiten Gruppe führte eine 14tägige Vorbehandlung mit Spl. gegenüber Verimpfung eines sehr virulenten Flexner-Ca. in 93,8 % zu ausgesprochener Wachstumshemmung: die Kontrollen starben nach 2 bis 3 Wochen, während die Versuchstiere im Durchschnitt 3 Monate alt wurden. Eine 5tägige Vorbehandlung mit dem Präparat erzielte in einer Gruppe von 10 Tieren bei 7 eine absolute Immunität, während die drei angegangenen Tumoren in ihrem Wachstum stark gehemmt waren. Ähnlich war der Erfolg bei einer Anzahl von Tieren, welchen Ehrlich-Ca. nach 14tägiger Vorbehandlung geimpft worden war. Von 10 Versuchstieren erwiesen sich 8 als immun, während die 10 Kontrolltiere nach 18 Tagen starben. Bei einer vierten Reihe von Tieren wurde 17 Tage lang mit Spl. vorbehandelt. Nach Verimpfung von Ehrlich-Ca. blieben von dreißig Mausen 7 tumorfrei; bei 21 waren kleine Geschwülste angegangen, die sich aber alle wieder zurückbildeten. Nach 4 Wochen waren 20 Tiere ohne Befund und 44 Tage später waren von den 30 Versuchstieren 25 tumorfrei. Ein ähnliches Resultat brachten drei weitere Versuchsreihen. Die Immunität der Tiere selbst blieb monatelang nach der Behandlung bestehen. In der letzten Versuchsgruppe befaßte man sich mit schwangeren Tieren. Schon seit einiger Zeit war es aufgefallen, daß während einer Gravidität das Wachstum eines Tumors gehemmt wird, um nach der Schwangerschaft umso schneller weiterzuwachsen. Durch Spl. brachte Braunstein das Wachstum der Tumoren in der Gravidität vollends zum Stillstand. Nach der Geburt waren sogar einige von den Tumoren verschwunden. Interessant war nun, daß diese immun gewordenen Tiere ihre Immunität auch den Nachkommen vererbt hatten. Eine Weiterverimpfung der noch bestehenden, zurückgegangenen Tumoren verlief negativ, die Tumoren gingen zwar an, hatten aber an Virulenz eingebüßt. Durch das Spl. waren die Tiere relativ immun geworden (s. auch Konsuloff 73).

Im Blutbild von mit Spl. behandelten Tieren fand man reichlich Monozyten, histiozytärer Herkunft, die als Makrophagen zu betrachten sind. Dieser Befund wurde auch in Versuchen Schrittenhelm-Erhards beobachtet: Nach Karmininjektionen treten parallel einer R.E.-Proliferation im Blutbild Makrophagen auf. Das gleiche sah Zacherl nach Gaben von Milzextrakten als Ausdruck der Abwehr im immunisatorischen Apparat. Auch Caspari stellte nach Reizung des R.E.S. eine Monozytose im Blutbild fest. Zusammenfassend behauptet Braunstein auf Grund seiner Versuchsergebnisse: Das Spl. beeinflußt die Ca.-disposition. Von 361 geimpften Tieren waren 62,4 % tumorfrei geblieben, also absolut

immun. Das Tumormaterial, das verwendet worden war, besaß eine Virulenz, welche sonst in 90—100 % der Fälle zum Angehen führte. Die Immunität der Tiere blieb monatelang erhalten. Bei den restlichen 37,6 % war eine relative Immunität erreicht worden. Die Lebensdauer dieser relativ Immunen war gegenüber den Kontrollen stark verlängert. Ebenso war eine Weiterverimpfung ihrer Tumoren unmöglich, da diese ihre Virulenz eingebüßt hatten. Gaben von Spl. während einer Gravidität ließen die Tumoren kleiner werden, oder brachten sie zum Teil zum Verschwinden. Die entstandene Immunität aber hatte sich auf sämtliche Nachkommen vererbt. Im Blutbild bestand als Ausdruck erhöhter retikulärer Tätigkeit eine Monozytose. Die Erythrozytenatmung war in ihrer Intensität gesteigert. In Carellschen Gewebskulturen hat das mit Spl. vorbehandelte Serum immun gewordener Tiere hemmende Wirkung.

Aus der Therapie mit Spl. am Menschen berichtet uns Dietrich (76) von einer ganzen Reihe, an ausgedehnten Tumoren leidenden Patienten, die er kombiniert mit Rö.-Strahlen und Spl. behandelt hat. Rasche Verkleinerung, wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens, Besserung des Blutbildes, der Blutsenkung konnte allgemein beobachtet werden. Nach seiner Meinung wären die Patienten ohne diese Behandlung ad exitum gekommen. Unter anderem hat es sich um 2 Patienten mit Kloaken und Durchbrüchen in Blase und Mastdarm bei Collum Ca. gehandelt. Unter der Spl.-Behandlung verschwanden die Tumoren. Die Patienten waren abgesehen von den noch bestehenden Fisteln geheilt. Braunstein selbst berichtet von 7 schweren, inoperablen Ca., die er mit Spl. behandelt hat. Auch hier waren Tumoren zurückgegangen, der Allgemeinzustand war gebessert und im Blut eine Monozytose aufgetreten. A. Mayer (Tübingen) berichtet von einer Art Verjüngung der Abwehrkräfte. Edinger (77) hat 18 schwere Fälle einer Spl.-Behandlung unterzogen. 4 Patienten konnten geheilt werden. Im übrigen waren alle 18 Patienten in ihrer Abwehrkraft umgestimmt worden. Auf Grund von Ergebnissen und Erfahrungen steht Watermann auf dem Standpunkt, daß den Milzextrakten, sei es Spl., sei es Splenotrat oder Prosplen nicht gerade eine kurative Wirkung zukommt, daß sie aber in der Vorbeugung Verwendung finden sollten: bei Verdacht auf Ca., nach Operationen, bei präcancerösen Zuständen und bei gutartigen Tumoren, während und nach einer Rö.-Strahlenbehandlung und bei älteren verdächtigen Ca.-disponierten Menschen.

Ein weiteres Mittel, das hier zu erwähnen ist, stellt das J.B. 5. (Bellas) dar. Es ist aus dem Valathen entstanden und besteht aus Extrakten von Milz, Leber und Pankreas und vor allem aus dem Duodeum. Jakobs (78), der das Präparat in Tierversuchen

geprüft hat, konnte in 80 % bei 3 wochenlanger Vorbehandlung eine Immunität erreichen. Ebenso war eine Überimpfung von mit J.B. 5. behandelten Tumoren in 90 % der Fälle unmöglich gewesen. In der klinischen Behandlung soll sich das Präparat vielversprechend angelassen haben, obwohl es immer an desolaten strahlenrefraktären, inoperablen Patienten verwendet wurde. Im Durchschnitt erstreckte sich die Behandlung auf ein Jahr. Bis auf einen Fall war es möglich gewesen, alle damit behandelten Patienten am Leben zu erhalten. In sichtbarer Hemmung, schneller Säuberung der Ulcerationen, Rückbildung der Tumoren und Vermeidung frischer Metastasen, sowie deutliche Allgemeinbesserung sollen sich die Erfolge gezeigt haben. Alle Patienten wurden unter dieser Behandlung wieder strahlenempfänglich. Jakobs konnte 35 aufgegebene Fälle erfolgreich behandeln. Blumenthal hält es für das aussichtsreichste Präparat, vor allem bei Tumoren des Magen- und Darmkanals. Auch Ollino und Giovani berichten von guten Erfolgen. Sie haben bis jetzt 30 Patienten mit dem Präparat behandelt, von denen 15 noch in längerer Beobachtung stehen. Bei 5 schweren kachektischen Magen-Ca. hat der Extrakt nur einmal infolge einer bestehenden Stenose versagt. Die Tumoren waren zurückgegangen, Gewichtszunahme und Durchgängigwerden des Pylorus waren in kurzer Zeit zu verzeichnen. Bei äußeren Ca. werden auch J.B. 5-Salben verwendet, neben einer inneren Therapie. Interessant war, daß unter solch einer Behandlung die Patienten Strahlendosen ertragen konnten, die sonst unmöglich gewesen wären. Diese letzte Erscheinung steht im Einklang mit den von Dietel (München) bezüglich des Strahlenkaters gemachten Erfahrungen. Letzterer führt die schleichende Strahlenkachexie und den akuten Strahlenkater auf die Produktion von Toxinen zurück, die den Cholesterinspiegel im Blut verändern, wodurch die Resistenz der roten Blutkörperchen vermindert wird. Der Autor steht auf dem Standpunkt, daß Nekrohormone für den Strahlenkater nicht verantwortlich zu machen sind. Aber der Gedanke, daß auch eine Schädigung des R.E.S. die Ursache sein kann, liegt nahe, handelt es sich doch um eine Stoffwechselstörung im Verein mit Vagussymptomen, womit zum Ausdruck kommt, daß auch das vegetative Nervensystem an den Vorgängen beim Rö.-Kater beteiligt sein muß. Wir wissen aber aus Forschungen von Kraus, daß der Allgemeinzustand des Körpers unter Führung des vegetativen Systems im weitesten Sinne einen mächtigen Einfluß auf das R.E.S. ausübt. Der Eiweiß-Lipoid-Kohlehydratstoffwechsel und Gasstoffwechsel, der jeweilige Zustand des Nervensystems, die innere Sekretion sind mitbeteiligt an den Vorgängen, in die auch die Tätigkeit des R.E.S. hineingehört. So nimmt auch das R.E.S. regen Anteil an den Stoffwechselvorgängen des Körpers. Nach Kraus kann man daher zwanglos behaupten, daß jede Regelwidrigkeit in den Funktionen des Körpers einen

retikulo-endothelialen Ausdruck findet, der zu abnormen Funktionen im R.E.S. führt. Letztenendes wird also auch das R.E.S. eine Rolle beim Rö.-Kater spielen. Und es ist nicht auszuschließen, daß die Lebertherapie nach Dietel außer dem Einfluß auf das Blutbild auch ihre Wirkung auf das R.E.S. haben wird.

Von einer ganz anderen Seite versucht das Präparat Typhoral das R.E.S. aus seiner Erstarrung zu lösen. Es soll wie ein entzündlicher, unspezifischer Reiz wirken. (Jakobsen, 79). Den gleichen Weg geht Pearl (80). Er gibt Tuberkulin in Anlehnung an die Versuche Teutschländers, der Hühnersarkom mit Tuberkulin behandelte. Ihrer Wirkung nach bedeuten die Reizkörper für das R.E.S. das gleiche, sei es Isaminblau (Rooser, Bernhard, Kreuzwendedich), oder wasserunlösliche Peroxyde oder Metalle. Es sind unspezifische Mittel. Kleine Dosen besitzen eine bessere Wirkung, und großen Dosen können unter Umständen das Gegenteil erreichen. Ebenso ist die Wirkung der Eiweißkörper zu verstehen. (Ottensooser), wie auch eine Bluttherapie und die sogenannten Oelsäureinjektionen etc.

Die Verhältnisse bei den Tierexperimenten können wohl kaum mit denen beim menschlichen Organismus verglichen werden, wo es sich doch um Spontantumoren auf dem Boden eines „tumorkranken" Organismus handelt. Und doch steht Fischer-Wasels (81) auf dem Standpunkt, daß die Aktivierung des R.E.S. viel mehr in den Dienst der Tumorbekämpfung gestellt werden müßte. Dieser Autor weist unter anderem vor allem auf die Wichtigkeit einer richtigen Dosierung hin. Falsche Dosierung führt zur völligen Lähmung des R.E.S. Allergische Zustände sind zu berücksichtigen. Gerade bei einer unspezifischen Therapie ist die Reaktionslage des Organismus zu beachten, die ausschlaggebend ist für den Erfolg der Therapie. Nach Fischer-Wasels kann eine Aktivierung des Mesenchyms schon ganz allgemein durch Temperatursteigerung herbeigeführt werden, wie auch durch künstliches Fieber. Heiße Bäder, Packungen, Ultrakurzwellen, Stoffe, die Eiweißabbaustoffe liefern, kommen hierfür in Frage. Dazu lokale Entzündungen, Verbrennungen, künstliche Fiebermittel. Alle diese Mittel sollten eine systematische Anwendung finden, besonders im Frühstadium, aber auch nach der Operation. Ebenso kann die R.E.-Tätigkeit durch eine Protoplasmaaktivierung nach Weichardt gesteigert werden: Artgleiche Gewebsextrakte, Embryonalextrakte, eigenes Blut, hämolytisches, artfremdes Serum, Eiweißinjektionen, Tusche und Eisenspeicherungen. Hierher gehören ebenso die allgemeinen Bestrahlungen (Apolant, Dessauer), die lokale Reizbestrahlung der Milz und die Kurzwellen im Bereich des Tumors.

Vor allem will man auch von dieser Seite aus die Milz mit in die Therapie einschalten. Dies versucht man einmal ganz allge-

mein durch Mittel, die das R.E.S., speziell das der Milz anregen; zum anderen unter Zuführung von spezifisch, in der Milz selbst gebildeten Stoffen. In Betracht kommen Infektionen (Malaria), Tuberkulose, längeres Fieber und die spezifischen Reizkörper. Weiterhin solche Momente, die auf die Blutspeicherung der Milz Einfluß besitzen, d. h. für die Entleerung des Blutes und damit auch der Hemmstoffe sorgen, z. B. Gymnastik, Wärme. Es müssen Kontraktionen der Milz herbeigeführt, die Zirkulation erhöht werden. Dazu angetan sind: Aderlässe, Co 2 Einatmung, Adrenalin, Coffein, Vagusreize (Pilocarpin, Ephedrin), Cholingaben. Lokale Reizbestrahlungen der Milz, Kampf gegen die Alkalose, Hebung der Zellatmung und die Förderung unspezifischer Abwehrvorgänge wären Mittel für eine Prophylaxe.

Wie in der biologischen Therapie, wie in der spezifischen Reizkörpertherapie und der unspez. Organotherapie, so hängt auch bei der Rö.-Strahlentherapie der Erfolg vom Reaktionszustand des R.E.S. ab. (Cramer). Nach ihm muß zum zellzerstörenden Insult die heterolytische Funktion des Milieus hinzukommen. Diese Funktion fehlt, wenn in der Umgebung der Tumoren, wie beim Lupus oder verjauchendem Ca., das R.E. vergiftet ist, bzw. gelähmt ist. In solchen Fällen bleibt der Erfolg einer Rö.-Bestrahlung aus. Deshalb schlägt Cramer eine kombinierte Strahlenbehandlung vor. Das aktive Mesenchym muß einer Unterstützungstherapie unterworfen werden. Seine Funktionsmöglichkeiten sind zu heben, sei es durch Proteinkörpertherapie oder durch Isaminblauspeicherung. Vor allem werden dann durch solche Vorbereitungen die Strahlendosen besser ertragen und Intoxikationserscheinungen bleiben aus. Cramer hat auf diese Art und Weise gute Erfolge, besonders bei den Bronchial-Ca. erreichen können.

Einen anderen Weg zur Belebung des R.E.S. schlägt Vanysek (82) vor. Bei der Prüfung von Radiumemanationen fand er, daß Tiere durch eine solche Vorbehandlung immun geworden waren. Die Tumoren gingen nicht mehr an. Histologisch fand er Vergrößerung der R.E.-Zellen, die Leberfunktionen waren gesteigert, zahlreiche Gefäße waren hyperämisiert. In der Umgebung der Tumoren zeigten sich Randhämorrhagien mit zahlreichen Histiozyten. Sie führten zur Bildung eines mächtigen Bindegewebswalles, der den Tumor einschloß. Nekrotisierung, Verkalkung und bindegewebige Umwandlung ließen den Tumor verschwinden. Vanysek gab seinen Patienten 0,4 ccm im Intervall von 3 Monaten (215 000 Einheiten nach Mach).

Fast von allen Autoren wird die Wichtigkeit der nachoperativen Behandlung hervorgehoben. Wohl wird der Organismus von seiner Hauptlast befreit; aber sein darniederliegendes Abwehrsystem ist zumeist nicht in der Lage, Rezidivgefahren erfolgreich ge-

genübertreten zu können, bleiben doch bei auch nur einigermaßen fortgeschrittenen Tumoren fast immer Ca.-Zellen nach der Operation zurück (Heidenheim, Schmitt). Solange die Disposition zur Ca.-Entwicklung vorhanden ist, solange ist die Gefahr einer neuen Tumorentwicklung gegeben. Deshalb soll gerade das R.E.S. einer nachfolgenden Therapie unterworfen werden. Caspari empfiehlt kleine Allgemeinbestrahlungen. Das Gleiche will man auch durch lokale Reizbestrahlung der Milz oder durch Unterbindung dieses Organes erreichen. Blumenthal verspricht sich gute Erfolge durch Gaben schwach radio-aktiver Salze. Theilhaber empfiehlt Transplantationen von Milz-Thymusgeweben. Von mancher Seite wird auch die Speicherung als Nachbehandlung empfohlen.

Nach den neuesten Forschungen sollen auch die Vitamine auf ein darniederliegendes R.E.S. Einfluß besitzen. Willheim-Stern (83) haben Versuche mit dem Vitamin A angestellt. Sie haben gefunden, daß bei einer A-Hypervitaminose in den Kupferschen Sternzellen eine Cholesterinablagerung stattfindet, während in der Milz eine starke R.E.-Wucherung zu beobachten ist. Dagegen konnte bei A-Hypovitaminose eine Degeneration im R.E.S. festgestellt werden (Frank, (84), verbunden mit einer verminderten carcinolytischen Fähigkeit des Serums und einem Ansteigen des Kongorotindex.

Überblicken wir nun die bisher angeführten Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen den R.E.S. und bösartigen Geschwülsten, so ist trotz vieler noch offener Fragen zu erkennen, daß das R.E.S. in mancher Beziehung von maßgeblichem Einfluß ist. Nicht nur das Problem der Immunität, sei sie spezifisch oder unspezifischer Natur, sondern auch die Frage der Disposition und Empfänglichkeit für Tumorerkrankungen scheint auf dem Wege der weiteren Erforschung des R.E.S. einer Klärung zugeführt werden zu können. Wir dürfen uns allerdings keiner Täuschung hingeben. Die Entstehungsweise des Tumors selbst ist nach wie vor ein Problem. Aber man muß zu der Überzeugung kommen, daß dem malignen Tumor nicht nur lokale Ursachen zugrunde liegen, sondern daß auch Störungen im Gesamtorganismus vorliegen müssen, was bei der Erforschung der Zusammenhänge zwischen dem Ca. und dem R.E.S. klar zum Ausdruck gekommen ist. Diese Tatsache aber bedeutet für das Ca.-Problem selbst und für die Erforschung seiner Ursachen neue und größere Schwierigkeiten. Bei dem Wenigen, was bisher positiv auf diesem Gebiete erreicht worden ist, erscheinen uns die Beobachtungen auf dem Gebiete der R.E.S. und die daraus gezogenen Folgerungen mit ihren Anwendungen hinsichtlich der Therapie am Menschen beachtenswert. Und wenn die Erfolge gegenüber den menschlichen Tumoren leider nicht den in den Tierversuchen

gemachten Resultaten entsprachen, dann beruht dies zum Teil an der Unzulänglichkeit des Tierversuches selbst, wo von ganz anderen Voraussetzungen ausgegangen werden muß. Zum Teil liegt es aber auch daran, daß nur die hoffnungslosesten Patienten aus wohl begreiflichen Gründen einer „biologischen" Therapie unterworfen werden konnten.

Gerade von der therapeutischen Seite aus gesehen ist uns die Lehre vom R.E.S. und die Erforschung all seiner Möglichkeiten eine wissenschaftliche Notwendigkeit. Sinn und Zweck dieser Arbeit aber sollte der sein, eine kurze Zusammenfassung aus diesem so überaus reichlich bearbeiteten Gebiete zu bringen, die das Einarbeiten erleichtern und neuen Ansporn im Kampfe gegen den malignen Tumor geben möchte.

Literaturverzeichnis

1. Apolant: Ztrschr. für Immunitätsforschung u. exp. Therapie Bd. 17, Seite 219, Bd. 18, S. 337.
2. Büngeler: Frkf. Ztschr. für Path. Bd. 43, S. 409, 1932.
3. Braunstein: Ztschr. f. Krebsfrschg. Bd. 32, S. 119, 1930.
4. Wattermann: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 40, S. 377, 1933/34; Bd. 38, Heft 3, S. 301, 1933; Bd. 34, Heft 4, 1931.
5. Brüda-Pfeiffer: Ztschrf. f. d. ges. Medizin, Bd. 68, S. 116.
6. Brüda: Wiener klin. Wschrf. Bd. 6, 166.
7. Brüda: Ztschrf. f. K.frschg. Bd. 34, S. 185, 1931.
8. Tinozzi: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 36, S. 372, 4, 6, 1932; Bd. 34, S. 148, 1, 3, 1931.
9. Montpellier: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 34, S. 9, 1931, Referat.
10. Theilhaber: Mün. Med. Wschr. Nr. 45, 1928.
11. Fischer-Wasels: Frkf. Ztschrf. f. Path. Bd. 39, S. 224.
12. Zacherl: Mün. Med. Wschr. Bd. 42, S. 1750, 1929.
13. Büngeler: Frkf. Ztschr. f. Zath. Bd. 43, S. 409, 1932.
14. v. Dungern: Handbuch der Mikrobiol. 1919.
15. Lumsden: Amer. J. Canc. Bd. 15, 1931.
16. Hirszfeld: Klin. Wschrf. 1930.
17. Fuchs: Zschr. f. Imm. Frschg. u. exp. Ther. Bd. 77, 1932; Bd. 78, 1933.
18. Braunstein: Zschr. f. K.frschg. Bd. 39, S. 321, 1933.
19. Braunstein: Zrschr. f. K.frschg. Bd. 34, S. 230, 1931.
20. Sachs: Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 1928.
21. Caspari: Zschr. f. K.frschg. Bd. 36, S. 546, 1932; siehe auch Braunstein (Nr. 15), Bd. 34.
22. Serafini: Tumori Bd. 5, S. 292, 1917.
23. Brancati: Tumori Bd. 1, Heft 1, 2, 1912; Bd. 2, Heft 1, 1913.
24. Borghi: Tumori Bd. 15, S. 289, 1928.
25. Volterra, Erdmann: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 33, Seite 315, 1932.

25a. Erdmann: Zschr. f. K.frschg. Bd. 33, Seite 189, 1931.

26. Eppstein: Virchows Archiv S. 273, Heft 1, 1929.

27. Fichera: Zschr. f. K.frschg. Bd. 36, S. 1, 1932, 1, 3; klin. Wschr. 40/52, S. 1957.
28. Bizzogero: Zschr. f. K.frschg. Bd. 36, S. 1, 1932.
29. Rosenstein-Köhler: Med. Klinik Nr. 30.
30. Fischer-Wasels: Wiener klin. Wschr. 20, 21, 1931.
31. Ferro: Zschr. f. K.frschg. Bd. 37, S. 35, 1, 3, 1932, Referat.
32. Haagen: klin. Wschr. Nr. 27, S. 1272, 1927.
33. Büngeler: Frankf. Zschr. f. Path. Bd. 43, S. 409.
34. Chirurco, Volze: Zschr. f. K.fschg. Bd. 38, S. 113, 1933.
35. Ludford: Zschr. f. K.fschg. Bd. 36, S. 1, 1932.
36. Andervon: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 44, S. 224.
37. Borne: Bd. 36, S. 121, Referat; Bd. 37, S. 12, Referat, Bd. 36, 1, 3, S. 97, 1932; alles Ztschr. f. K.frschg.
38. Maude: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 38, S. 301.
39. Krebs, Morgan: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 36, S. 74, 1932, Referat.
40. Apolant: Dessauer, Leipzig 1914.
41. Murphy: Rockefeller Institut, Bd. 39, S. 193.
42. Calò: Zschr. f. Krebsfrschg. Bd. 37, S. 151, 1932; Strahlenth. Bd. 46, S. 529.
43. Momigliano: Zschr. f. Krebsfschg. Bd. 40, S. 189, Referat.
44. Caspari: Strahlenth. Bd. 42, 3, 5, S. 898, 1931.
45. Meldosi: Zschr. f. K.frschg. Bd. 44, S. 198, Referat.
46. Freund, Kaminer: Biochem. Ztschr. Bd. 26, S. 312.
47. Kaminer-Gisa: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 41, S. 25, 1935, Referat.
48. Orator-Arens: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 41, S. 25, Referat.
49. Adler-Reimann: Ztschr. f. e. ges. exp. Med. Bd. 47, S. 617, 1925.
50. Barbera: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 42, S. 82, 1935, Referat.
51. Simon-Wittenbeck: Ztschr. f. Kfrsch. Bd. 42, S. 193, 1935.
52. Kretz-Pellegrini: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 43, S. 244, 1935, Referat.
53. Fuchs: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 39, S. 142, 1933, Referat.
54. Hartoch-Zondeck: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 38, S. 117,4,6, 1933, Referat.
55. Möller: Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 45, S. 571, 1933.
56. Kriesch: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 42, S. 77, 1935, Referat.
57. Ludwig, Ries: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 42, S. 78, 1935, Referat.
58. Savignoni: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 39/40, S. 98; 1933; Ref.
59. Auler: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 28, S. 433.
60. Jschihara: Ber. über d. ges. Gynäk. u. Geburtshilfe, Bd. 19, S. 457, 1931.

61. Gross: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 36, S. 606, 4, 6, 1932, Bd. 37, S. 416, 3, 6, 1932.
62. Karnicki: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 35, S. 523, 4, 6, 1932.
63. Bertoletto: Sperimentale Bd. 85, S. 321, 1931.
64. Tanzer, Radford: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 37, S. 33, 1, 2, 1932, Referat.
65. Morell: Alboin: Tentr. d. Gynäk. Bd. 28, S. 98, 1935.
66. Kittinger: Wiener klin. Wschrft. S. 1434, 1929.
67. Maeda: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 34, S. 60, 1, 3, 1931, Referat.
68. Födor: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 38, S. 1, 1933.
69. Ficherra: Ztschr. f. K.frschg.Bd. 36, S. 1, 1932, Bd. 35, 4, 6, S. 165, 1932, Referat; Bd. 44, S. 77, 1936, Referat; Julius Springer 1934,
70. De Gaetani: Arch. Soc. ital. Chirurg. S. 10125, 1931.
71. Henschen: Schweiz. med. Wschrf. 1931.
72. Maisin: Ztschr. f. Kfrschg. Bd. 38, 1, 3, S. 25, 1933, Referat.
73. Picard: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 37, S. 99, 3, 6, 1931, Referat.
74. Braunstein: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 39, S. 321, 1933.
75. Konsuloff: Ztschrf. f. K.frschg. Bd. 41, S. 336, 1935,
76. Dietrich: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 41, S. 190, Referat.
77. Edinger: Med. Klinik Bd. 1, S. 711, 1934.
78. Jakobs: Ztschrf. f. K.frschg. Bd. 38, S. 548, 4, 6, 1933; Bd. 41. S. 193, Referat; Blumenthal Bd. 42, S. 187, Referat.
79. Jakobsen: Ztschrf. f. K.frschg. Bd. 41, S. 77, 1935, Referat.
80. Pearl: Lancet 1929, Bd. 1, S. 1078.
81. Fischer-Wasels: Strahlenther. Bd. 50, S. 5, 1934.
82. Vanysek: Ztschr. f. K.frschg. Bd. 38, S. 94, 1, 3, 1933; Bd. 40, S. 185, 1933/34, Referat.
83. Willheim-Stern: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 97, S. 354.
84. Frank: Wiener klin. Wschrf. Bd. 1, S. 414, 1935.

Lebenslauf

Ich wurde am 17. VII. 1912. als Sohn des Veterinärrates Dr. Traut in Schwarzach (Baden) geboren. Nach Besuch der Volksschule und im Anschluß daran einer neunklassigen Oberrealschule wurde Ostern 1932 in Freiburg das Abitur bestanden.

Das medizinische Studium wurde an der Universität Freiburg begonnen. Sommer 1935 wurde die ärztliche Vorprüfung in Rostock abgelegt. Es folgten zwei weitere Semester in Freiburg. Nach Ableistung eines halben Jahres Arbeitsdienst Fortsetzung des Studiums in München, wo auch im Sommer 1938 das med. Staatsexamen absolviert wurde.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Eymer und Herrn Prof. Dr. Dietel für die Überlassung des Themas den herzlichsten Dank zum Ausdruck zu bringen. Besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Dietel für dessen gütige Unterstützung und Ratschläge bei der Ausführung der Arbeit.